FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1962 N° 33

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Roland HESSE

né le 20 novembre 1933 à MULHOUSE (Haut-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NEUROLEPTIQUE NOUVEAU DÉRIVÉ DU THIAXANTHÈNE

Président : **M. KAMMERER,** Professeur

IMPRIMERIES LOOS
SAINT-DIÉ - 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1962 N° 33

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Roland HESSE

né le 20 novembre 1933 à MULHOUSE (Haut-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NEUROLEPTIQUE NOUVEAU DÉRIVÉ DU THIAXANTHÈNE

Président : **M. KAMMERER,** Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

IMPRIMERIES LOOS
SAINT-DIÉ - 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	MEYER
Anatomie pathologique	FRUHLING
Biologie médicale	KLEIN
Chimie biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine légale et Médecine sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie appliquée	METZ
Physique biologique	CHEVALLIER
Clinique chirurgicale A	FONTAINE
Clinique chirurgicale B	WEISS
Clinique médicale A	WARTER
Clinique médicale B	STAHL
Clinique dermatologique	WORINGER
Clinique infantile	SACREZ
Clinique neurologique	THIEBAUT
Clinique neurologique	ROHMER Fr.
Clinique gynécologique et d'accouchement	BURGER
Clinique ophtalmologique	NORDMANN
Clinique oto-rhino-laryngologique	GREINER
Chaire de clinique et de prophylaxie de la tuberculose	OUDET
Clinique psychiatrique	KAMMERER
Pathologie chirurgicale	JUNG
Chaire de thérapeutique	METZGER
Chaire d'électro-radiologie	GROS
Pathologie générale et expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE

Professeurs sans chaire

	MM.
Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Maîtres de conférences agrégés

MM. Batzenschlager
Chambon
Chambron
Karli
Kirn
Koritke
Lavillaureix
Marescaux
Mayer G.
Schneider
Vermeil
Weill J. D.

Agrégés

MM. Bockel
Bollack
Bronner
Burghard
Champy
Dorner
Frank
Gandar
Hollender
Israel
Jahn
Kieny
Klotz
Levy J. M.
Mantz
Marcoux
Muller J. N.
Muller P.
Prunieras
Schwartz
Weill J. P.
Witz

Agrégés libres

MM. Buck, Forster, Kuhlmann D., Kuntzmann, Voegtlin, Beyer.

Directeur de l'Institut dentaire

M. Vedrine

Chargés d'un cours d'enseignement complémentaire

MM. Mehl J., Metzger O., Mugler A., Singer, Mlles Gex, Mathis. Mmes Mayer S., Moise.

Professeurs honoraires

MM. Barre
Bellocq
Benoit
Hanns
Keller
Redslob
Rohmer
Roederer
Vaucher
Vintemberger

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver ni les improuver.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548001_0014

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA FEMME

A MON FILS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA MÈRE.

A MES BEAUX-PARENTS.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur KAMMERER.

Professeur de la Clinique Psychiatrique.

Nous avons toujours apprécié la bienveillance et la compréhension avec lesquelles il nous a accueilli alors que nous débutions dans nos études psychiatriques. L'aide qu'il nous a accordée par la suite restera à jamais gravée dans notre mémoire, ainsi que la qualité de son enseignement clinique.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude et l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé L. ISRAEL.

Au Maître dont les leçons ont toujours suscité en nous intérêt et admiration. Il est et restera toujours pour nous un exemple dont nous essaierons de nous montrer digne.

Qu'il nous permette de formuler ici le souhait de continuer à travailler dans son équipe.

A Monsieur le Professeur F. ROHMER.

dont nous fûmes l'externe. Nous lui sommes redevable de notre initiation à la neurologie. Nous lui en exprimons toute notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé DORNER.

Qui a bien voulu faire partie de notre jury. Les contacts que nous avons eu avec lui nous ont toujours été profitables. Qu'il en soit ici remercié.

Au Docteur P. GEISSMANN.

a qui nous devons notre orientation psychiatrique. Nous avons toujours trouvé en lui un ami et un conseiller dans les moments difficiles. Qu'il soit assuré de notre fidélité.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe, M. LANGLOIS.

Médecin Chef du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Maritime d'instruction de Sainte-Anne.

Il nous a accueilli dans son service et nous a fait l'honneur de nous confier ses malades. Il nous a permis d'accomplir ce travail et nous a aidé de ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NEUROLEPTIQUE NOUVEAU DÉRIVÉ DU THIAXANTHÈNE

INTRODUCTION

« Aucune partie des sciences médicales ne peut se développer sans nouvelle technique thérapeutique. Dire que la Psychiatrie a pris ces années dernières beaucoup d'extension équivaut comme chacun sait, à dire qu'elle s'est assurée un grand nombre de méthodes thérapeutiques capables de soulager et de guérir les malades. »

Ces propos de H. Ey illustrent le récent développement de la thérapeutique médicamenteuse des maladies mentales. L'usage des drogues dans le traitement de ces affections n'a rien de nouveau. Les effets calmants de l'opium sont connus depuis longtemps ; des sédatifs tels que le paraldéhyde, le chloral, les barbituriques eurent leur vogue respective selon la connaissance prévalante de la pharmacopée.

Mais c'est l'époque contemporaine qui, avec l'apparition de la CHLORPROMAZINE (1952) et de la RÉSERPINE (1954), a introduit dans la chimiothérapie psychiatrique un bouleversement décrit par maints auteurs comme une révolution thérapeutique.

Ces deux médicaments sont les chefs de file d'une catégorie de substances psychotropes pour lesquelles J. Delay a proposé le terme de « neuroleptiques ». Ces corps sont caractérisés par des effets neuropsychopharmacologiques particuliers et spécifiques. Parmi ces effets l'action sédative non narcotique, l'efficacité sur l'agitation et l'agressivité, l'action réductrice sur les troubles psychotiques intéressent au premier chef le psychiatre. Un autre groupe de manifestations caractéristiques, mais présentant certains inconvénients pour le malade, s'inscrivent dans le cadre du syndrome neuroleptique extrapyramidal, réalisant :

— une forme akinétique,

— un syndrome akinétohypertonique,

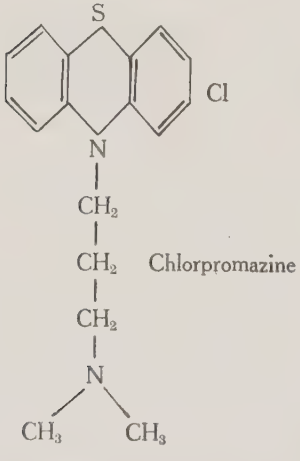
— enfin, une forme plus rare hyperkinétique.

Ces manifestations secondaires ainsi que les effets d'une toxicité non négligeable, la possibilité d'échec aussi après administration de ces produits ont inspiré de nouvelles recherches. L'actualité thérapeutique nous présente en effet un nombre sans cesse croissant de substances psychotropes parmi lesquelles les dérivés des phénothiazines occupent une large place.

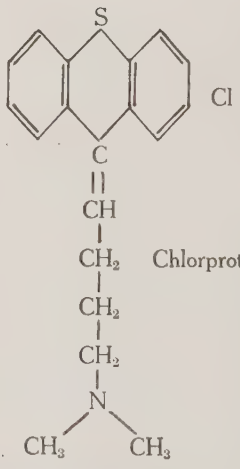
Le but de ce travail est d'étudier un de ces neuroleptiques nouveaux, l'isomère trans du 2-chloro-9 (3' diméthylaminopropylidène) — thiaxanthène dont l'I.N.P.N. (International non possessive name) est « CHLORPROTHIXENE » et le numéro d'expérimentation S 1996.

Notons que le chlorprothixène est le principe actif d'un produit déjà commercialisé sous le nom de Taractan (RO4-0403) dont le dosage et la présentation sont différents du S 1996. Seul ce dernier servira à notre expérimentation.

Un regard sur la formule de structure des substances psychotropes connues permet de constater la parenté étroite entre le chlorprothixène et les promazines.



Chlorpromazine



Chlorprothixène

Toutefois il ne s'agit pas d'un dérivé des phénothiazines, mais d'un corps nouveau dérivé des thiaxanthènes. On utilise le S 1996 sous forme d'un chlorhydrate, sel blanc cristallin et soluble dans l'eau. On l'administre par voie orale, intra-musculaire et intra-veineuse.

Dans le premier chapitre de cet ouvrage nous étudierons la place du chlorprothixène parmi les autres neuroleptiques, c'est-à-dire son activité neuro-psycho-pharmacologique.

Puis nous passerons en revue les résultats déjà obtenus dans l'application clinique de cette activité, par des cliniciens étrangers.

Enfin nous présenterons nos propres résultats et les conclusions qu'il nous est permis d'en tirer.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU S.1996

MÉTHODES UTILISÉES ET RÉSULTATS

1°) **Toxicologie.**

Les études concernant la toxicité furent faites avec le principe actif et avec le produit terminé.

— *Toxicité aiguë.*

Les doses léthales 50 (D.L. 50) ont été déterminées sur la souris par les voies buccales, intra-péritonéales et intra-veineuses. Elles sont respectivement dans ces trois cas de 210 mg/kg, 75 mg/kg et de 12 mg/kg par voie intra-veineuse.

Chez le rat la D.L. 50 (24 heures) est de 400 mg/kg et la D.L. 50 (48 heures) de 300 mg/kg en cas d'administration orale. Par voie intra-péritonéale, elle est de 94 mg/kg.

— *Toxicité subaiguë.*

Elle a été étudiée chez le chien. Les animaux ont reçu chaque jour pendant un mois 20 mg/kg de S 1996.

Les animaux ont régulièrement présenté après administration du produit des tremblements, puis une somnolence très nette.

Jamais ces manifestations n'ont altéré l'appétit ni la croissance des animaux.

Des examens urinaires pratiqués aux jours 0 et 30 n'ont révélé aucune modification en ce qui concerne la présence d'albumine ou de sucres réducteurs, ni en ce qui concerne le culot de centrifugation.

— *Toxicité chronique.*

Elle a été étudiée sur des rats répartis en lots témoins et lots expérimentaux ; ces derniers reçoivent par voie buccale respectivement les doses de 10, 30 et 90 mg/kg et par jour de S 1996 pendant 100 jours. Les animaux sont ensuite sacrifiés et autopsiés.

Le comportement des animaux a été en apparence normal, aucune agressivité ne s'est manifestée. Les rats semblaient très apathiques les premiers jours, en particulier ceux des lots ayant reçu les doses les plus fortes. Leur comportement est devenu tout à fait normal entre le 6e et le 21e jour.

Les mortalités relevées sont généralement réparties dans tous les lots, y compris les lots témoins.

Les croissances dans les différents lots ont été remarquablement parallèles. Les examens sanguins pratiqués sur chaque animal n'ont permis de relever aucun écart significatif entre les animaux témoins et ceux auxquels était administré le produit.

Les autopsies n'ont pas fait apparaître d'anomalies dans les lots des animaux traités par rapport aux lots des animaux témoins. Les modifications histologiques observées sont toujours demeurées extrêmement discrètes, et pratiquement jamais on n'a retrouvé de lésions graves qui n'aient été retrouvées chez les animaux témoins.

2°) **Pharmacologie.**

a) *Comportement du chien.*

L'ingestion ou l'injection de S 1996 chez le chien à doses croissantes, entraîne un état de sédation plus ou moins profond sans sommeil vrai. Lorsqu'il s'installe une légère somnolence il est toujours possible d'en tirer l'animal par des stimuli légers (appel de son nom par exemple). La démarche est parfois hésitante ; on note souvent une ataxie. L'animal semble se désintéresser de l'entourage ; on peut le manipuler très facilement. La récupération est dans tous les cas totale, sans séquelles.

On note parfois une tachycardie transitoire, de courte durée.

b) *Tests de tranquillisation.*

Plusieurs méthodes sont utilisées.

La technique de l' « open-field » étudie la motilité de rats placés sur une surface circulaire de 1 m de diamètre limitée par un cylindre et éclairée en son centre.

Le test de l'évasion étudie le comportement de souris placées dans une boîte rectangulaire dont elles peuvent s'échapper par un plan incliné.

Le test de la traction montre les possibilités de rétablissement pour des souris suspendues à un fil par les pattes antérieures.

Dans le test de la cheminée les mêmes animaux doivent monter à reculons dans un tube de verre placé verticalement.

On compte, dans l'épreuve de la tige tournante, le nombre de chutes et la durée moyenne de séjour de souris placées sur une tige de 2 cm de diamètre et tournant autour de son axe.

La potentialisation des barbituriques est étudiée toujours chez la souris, sur le mébubarbital et l'hexobarbital sodique. Le réendormissement est obtenu chez des rats recevant du S 1996 au réveil d'un sommeil primaire obtenu par le chloral ou le mébubarbital.

L'administration d'iminodopropionitrile (IDPN) ou de carbamate de cinnamyle trans (CCT) provoque un syndrome excito-moteur caractérisé en particulier par une course circulaire et des mouvements de tête de bas en haut et d'avant en arrière. Certaines souris sont atteintes génétiquement d'un syndrome analogue. L'expérience consiste à comparer les animaux avant et après l'administration de S 1996.

Ces expériences permettent de déterminer les doses efficaces 50 (D.E. 50) Ce sont les doses de médicament qui entraînent des variations dans un sens donné chez 50 % des animaux.

Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau suivant.

TESTS	D.E. 50 en mg/kg	Coefficient de sécurité DL 50/DE 50
Open-field	0,6	155
Evasion	2,3	33
Traction	3,3	22
Cheminée	1,2	62
Tige tournante	1,4	53
Potentialisation mébubarbital	0,6	125
Potentialisation hexobarbital	1,2	62
Réendormissement chloral	0,8	93
Réendormissement mebubarbital	3	25
Tests souris génétiques	0,4	187
Tests souris IDPN	0,8	93
Tests souris CCT	0,7	107

— *Action sur le chat morphiné.*

L'injection au chat de chlorhydrate de morphine provoque chez la plupart des animaux un syndrome d'agitation motrice, un syndrome végétatif, d'abord hypercholinergique, ensuite et surtout hyperadrénergique (mydriase, pilo-érection) et un syndrome probablement psychique (indifférence vis-à-vis des stimuli extérieurs, hallucinations).

Des doses de S 1996 inférieures à 1 mg/kg n'entraînent aucune modification du syndrome excitomoteur. Entre 1 et 5 mg/kg, il y a suppression du syndrome végétatif et forte diminution du syndrome somato-moteur. Ce dernier est complètement supprimé par des doses supérieures à 5 mg/kg. Il est difficlle d'apprécier dans quelle mesure le syndrome psychique est altéré. Il semble que les fortes doses l'atténuent sans le supprimer.

c) *Actions secondaires*

— *chez le chien.*

Sur des animaux anesthésiés au chloralose et mis en respiration artificielle, le S 1996 exerce des effets parasympatholytiques et surtout sympatholytiques intenses. Il diminue l'hypertension adrénalinique, et à doses suffisantes entraîne son inversion. L'hypertension nor-adrénalinique est beaucoup moins touchée.

— *Vésicule séminale de cobaye.*

On plonge des vésicules séminales de cobaye dans un bain contenant de l'adrénaline, et où l'on ajoute du S 1996. La présence de ce dernier entraîne une diminution des contractions dues à l'adrénaline. Le retour à la normale peut s'observer après augmentation de la concentration de cette substance.

— *Action catatonigène.*

Chez le rat le S 1996 possède un pouvoir catatonigène notable. La catatonie observée semble pure ; on observe à la fois la fixité des attitudes et la plasticité des animaux. Cette action s'établit lentement et n'atteint son maximum qu'après plusieurs heures. A ce moment les effets sédatifs ont disparu ou sont très atténués.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Le S 1996 se présente sur le plan pharmacologique comme une substance neuroleptique dans la classification de J. DELAY. Son activité est dans tous les cas supérieure à celle de la chlorpromazine prise comme substance de référence.

Cette place du S 1996 dans la classification des substances psychotropes repose sur les constatations suivantes :

1°) Le S 1996 diminue les réactions de curiosité, d'agilité, de mobilité. Son activité dans l'open-field montre une efficacité égale à celle des neuroleptiques les plus actifs. Dans ce test il est à remarquer que les plus petites doses sont actives sans modifier apparemment le comportement des animaux.

2°) Le S 1996 potentialise considérablement le mébubarbital et l'hexobarbital ; cette propriété n'est pas l'apanage des neuroleptiques, mais seules ces substances permettent d'obtenir une forte potentialisation aux fortes doses.

La possibilité d'obtenir un réendormissement après sommeil primaire au chloral est un argument sérieux en faveur de l'action neuroleptique.

3°) Le S 1996 agit d'une façon remarquable sur le syndrome excito-moteur provoqué chez la souris soit par triage génétique, soit par I.D.P.N. ou C.C.T. Les doses actives sont très faibles.

4°) Le S 1996 est nettement adrénolytique et adrénoverseur.

5°) Son action est nettement catatonigène.

Sur le plan toxicologique les résultats obtenus appellent peu de commentaires. L'administration répétée et prolongée de doses très supérieures aux doses thérapeutiques n'entraînent pas d'altération des principaux organes.

Enfin le coefficient de sécurité défini comme le rapport $\frac{DL\ 50}{DE\ 50}$ est extrêmement élevé en ce qui concerne le chlorprothixène.

CHAPITRE II

AUTRES TRAVAUX SUR L'EMPLOI EN CLINIQUE DU CHLORPROTHIXÈNE

Un travail de la clinique neuro-psychiatrique de l'Université de Vienne (O.H. Arnold et H. Hoff 1959) insiste sur la nécessité, pour un service recevant quotidiennement de nombreux malades, d'avoir un médicament neuroleptique de très large utilisation, d'action puissante et immédiate et dépourvu autant que possible d'effets secondaires.

Dans ce but les auteurs autrichiens décident d'employer le chlorprothixène. Leur décision était motivée par les inconvénients connus de le chlorpromazine utilisée jusque là, et qu'ils décrivent ainsi : accoutumance rapide, infiltrations fréquentes aux points d'injection, possibilité de troubles hépato-biliaires, réactions allergiques chez le personnel hospitalier, syndrome pseudo-parkinsonnien, hypotension et syncopes possibles dans l'utilisation en thérapeutique d'urgence et photosensibilité marquée commune à tous les dérivés de la phénothiazine.

Quatre cents malades sont donc mis sous traitement par le chlorprothixène. Les indications de cette thérapeutique sont avant tout symptomatiques ; la moitié des malades sont soignés pour agitation, ce terme englobant toutes les excitations psychomotrices depuis l'agitation intérieure subjective jusqu'à la crise de fureur. Vingt-neuf pour cent des hospitalisés pris en considération présentent des troubles du sommeil, vingt pour cent de l'anxiété.

L'étude porte ensuite sur l'âge, le diagnostic, la posologie, les traitements associés et la durée du traitement, tant pour la thérapeutique d'urgence que pour les traitements à long terme.

Les conclusions tirées par la clinique viennoise présentent le chlorprothixène comme « ... le meilleur neuroleptique à large spectre connu actuellement. L'absence d'effets secondaires graves permet son utilisation dans presque tous les syndromes psychiatriques et à tout âge, grâce à son action

puissante et rapide sur les manifestations cliniques décrites plus haut ». Aucun des inconvénients présentés par la chlorpromazine ne sont retrouvés sinon très atténués, à l'exception du danger d'hypotension orthostatique qui persiste longtemps. De plus les effets immédiats du produit sont plus intenses et sa supériorité dans les cures prolongées s'affirme en raison de sa faible accoutumance.

L'expérimentation clinique effectuée par A. TSCHUDIN (Institut Psychiatrique cantonnal Hasenbühl, Liestal, Suisse 1960) confirme les résultats obtenus par O.H. ARNOLD et HOFF. Trente-deux malades furent traités par lui, dont vingt-sept schizophrènes. Chez ces malades l'efficacité du chlorprothixène s'est révélée semblable à celle des autres substances antipsychotiques, son effet sédatif plus puissant mis à part. Mais le produit avait montré sous le rapport de la tolérance des avantages certains, surtout en ce qui concerne la solution injectable. Des poussées fébriles sans caractère permanent et surtout variables en intensité n'ont pas entraîné de cessation du traitement. Tachycardie et hypotension orthostatique ont été observées.

A l'encontre de la précédente publication, TSCHUDIN constate l'apparition de symptômes de rigidité parkinsonienne. Mais il s'agirait surtout d'une simple amplification de la symptomatologie catatonique présentée par certains malades.

Aucune manifestation pathologique, sanguine, rénale ou hépatique n'a été constatée.

I. MOLLER NIELSEN, P.V. PETERSEN et JORGEN RAVN (Danemark 1959) utilisèrent le chlorprothixène sur 185 malades et publièrent les résultats concernant 120 d'entre eux, les autres ayant reçu des thérapeutiques associées ou ayant quitté trop rapidement le service hospitalier. L'éventail des diagnostics pris en considération fut relativement large : 39 schizophrénies, 3 « psychoses schizophréniques », 3 présomptions de schizophrénie, 34 psychoses maniaco-dépressives, 1 dépression exogène, 5 troubles psychoréactionnels, 3 dépressions endogènes, 23 névroses, 8 toxicomanies et 1 P.G.

Des 39 schizophrènes, dont 29 avaient été traitées antérieurement par d'autres neuroleptiques, 15 réagirent mieux qu'aux médications précédentes, 3 moins bien, tandis que dans 11 cas on observe la même activité. La forme paranoïde se révéla la plus favorablement influencée, le médicament étant d'autant plus actif que la schizophrénie est d'apparition plus récente. Les malades sous traitement se sont révélés moins apathiques, moins somnolents et plus réceptifs à l'ergothérapie.

3 malades atteints de psychoses schizophréniques furent guéris.

Des 34 malades atteints de psychose maniaco-dépressive, 6 maniaques furent guéris et 1 amélioré. 14 mélancoliques furent guéris, 5 améliorés, les 4 derniers ne tirant aucun bénéfice du traitement.

Chez 8 malades atteints de troubles psycho-réactionnels, les effets du chlorprothixène furent salutaires.

Peu de détails sont donnés sur l'effet du médicament dans le groupe des 23 névrosés, le traitement ayant été de trop courte durée.

Une surveillance clinique sévère fut instaurée auprès des malades pendant toute la durée du traitement. Chez une patiente une leucopénie passagère apparut après sept semaines de traitement ; chez 7 patients une éosinophilie transitoire se manifesta, mais dans aucun cas on n'observa de modifications des éléments rouges. Aucune modification pathologique de l'urine ne put être retenue. La pression sanguine ne se modifia pas, il apparut souvent de la tachycardie, mais qui n'entraîna aucune gêne fonctionnelle. Dans 3 cas on observa un exanthème. Des symptômes extra-pyramidaux, des troubles rénaux ou hépatiques apparurent aussi exceptionnellement que des troubles vésiculaires ou digestifs.

Les tracés électro-encéphalographiques de 17 patients ne montrèrent aucune anomalie dans 12 cas, et dans 5 cas des modifications légères et d'ailleurs semblables à celles que l'on observe à l'occasion d'un traitement médicamenteux.

Alsen et Frey, se sont tout particulièrement attachés à l'étude de l'action clinique du chlorprothixène sur les psychoses alcooliques (Hôpital Lillhagen, Suède, 1959). Dans 31 cas de psychoses aiguës et dans 11 cas d'état de prédélire, les résultats furent très satisfaisants, les patients rapidement calmés. On n'observe pas d'effets secondaires. Les résultats ont été meilleurs que ceux obtenus à l'occasion de traitements antérieurs.

P.E. Feldmann (TOPEKA HOSPITAL, KANSAS) a administré le chlorprothixène dans 50 cas de psychoses chroniques, en majorité des schizophrénies ; des épreuves répétées de la fonction hépatique ont montré que le traitement ne provoque pas de variations plus importantes que celles qui sont observées dans les cas non traités de psychoses du même genre. L'administration du médicament pendant plus de 100 jours n'a pas permis d'observer d'effets secondaires, sauf chez 2 patients qui avaient reçu quotidiennement 100 mg et qui présentaient de faibles réactions : chez l'un, celles-ci

ont subsisté ; chez l'autre, elles ont disparu dès l'arrêt du traitement. Après un traitement de 10 à 14 jours, on observa une amélioration chez 45 % des schizophrènes et 52 % des patients très agités.

Geller (1959) se basant sur l'étude de 220 cas confirme également la bonne tolérance ; celle-ci s'est surtout affirmée au point de vue hépatique et cutané, même en employant de fortes doses pendant longtemps. Chez ses malades présentant des états délirants récents, il observe une amélioration souvent surprenante. Les hallucinations aiguës furent très favorablement influencées, tandis que dans les psychoses chroniques on parvient à calmer et détendre le malade. Ces succès thérapeutiques sont à peine amoindris par les résultats obtenus chez quelques hébéphrènes dont la niaiserie n'est que peu influençable. Les états d'excitation maniaque sont aisément maitrisés, alors que dans les différents états dépressifs le médicament n'a pas conduit à une amélioration de l'humeur triste, mais a permis de calmer les symptômes associés (angoisse, tension et agitation).

Dans tous les travaux que nous venons de passer en revue, le chlorprothixène a été utilisé à des doses variables. La posologie en a été dictée par la clinique.

La plupart des expérimentateurs se sont efforcés d'employer des doses d'emblée importantes, afin d'obtenir une action sédative rapide. Les voies intra-musculaires et intra-veineuses ont été couramment utilisées en début de cure.

Pour clore cette revue bibliographique concernant le chlorprothixène, nous citerons quelques travaux publiés sur le RO4-0403.

C. Boitelle et Mme Cl. Boitelle-Lentulo ont traité 79 malades. Ils n'ont pas observé d'incidents au cours du traitement, malgré l'emploi de doses fortes. Ils ont constaté les résultats suivants : chez les maniaques et les déprimés, action plus rapide que lorsque d'autres neuroleptiques étaient employés. Chez les mélancoliques l'action porte sur l'anxiété et les éléments dépressifs, sans obnubilation intellectuelle. Chez les schizophrènes, les résultats sont pratiquement nuls, alors qu'ils sont très importants dans les processus hallucinatoires d'apparition récente.

Mme Demay-Laulan, Fournial, P.J. Demay, A. Abraham, J. Goasguen, J.J. Roudiere et G. Schocron avaient constaté expérimentalement des propriétés anticonvulsivantes du chlorprothixène, propriétés variables selon les conditions de l'expérimentation. Ils ont alors traité pendant plusieurs mois 12 malades épileptiques présentant des troubles caractériels.

Le médicament a été associé uniquement aux substances anticommitiales utilisées depuis longtemps. De très bons résultats ont été relevés dans deux tiers des cas, l'agressivité se modérant, le contact avec les autres pensionnaires s'améliorant. Les malades étaient plus éveillés, plus actifs. Dans un sixième des cas, les résultats étaient égaux à ceux obtenus avec les autres neuroleptiques, mais avec des doses moins élevées. Un sixième des malades se sont montrés rebelles à toute thérapeutique.

J.A. Vallejo-Nagera et A. Forcada Calvo ont étudié l'influence du RO4.0403 sur la psychomotricité. Ils ont sélectionné 106 psychotiques chroniques (schizophrénies et psychoses marginales) hospitalisés pendant plus de deux ans et moins de dix ans ; ils ont constaté que hallucinations et délire, sans être foncièrement modifiés, sont mieux supportés par les malades, que les symptômes extériorisés sont plus discrets. Le remplacement des autres neuroleptiques par le RO4.0403 permet le plus souvent la conservation de l'amélioration acquise, la disparition ou un allègement considérable des phénomènes d'inhibition psychomotrice, l'amélioration du contact.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTION DU CHLORPROTHIXÈNE SUR CERTAINS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES

1°) **Cas cliniques étudiés.**

Afin d'obtenir un aperçu général sur les effets du médicament, nous avons, à partir d'un jour donné, remplacé systématiquement chez tous les malades entrant les neuroleptiques habituels par le chlorprothixène.

A ce jour, 24 malades ont été ainsi traités. Les différents cas se répartissent comme suit :

— 6 états délirants aigus, dont 5 évoquent une schizophrénie.

— 4 épisodes maniaques dont l'un est symptomatique d'une psychose maniaco-dépressive.

— 1 cas de toxicomanie.

— 1 cas d'hallucination isolée.

— 3 cas d'éthylisme chronique en état de predelirium tremens.

— 3 malades présentant des troubles caractériels.

— 5 névroses.

Certains de ces malades avaient déjà été hospitalisés dans notre service pour des épisodes semblables. Les thérapeutiques habituelles leur avaient alors été appliquées, permettant un essai de comparaison entre la valeur des différents médicaments ou méthodes de traitement.

Deux femmes seulement figurent parmi nos malades, notre service ne comportant que des lits d'homme. Ces deux femmes étaient hospitalisées dans un service médical, mais étaient suivies par nous.

2°) **Méthode de travail.**

L'obligation de calmer des manifestations aiguës nous a, dans la plupart des cas, amené à administrer très précocement le médicament, alors même que le diagnostic n'était pas établi avec certitude. Les indications étaient donc essentiellement symptomatiques.

Il a fallu veiller aussi, chez les malades dont l'affection évoluait depuis un certain temps, à ce que le traitement ne coïncide pas avec une période d'amélioration spontanée. Ce facteur important ne permet pas toujours de juger d'une façon précise l'action d'une thérapeutique donnée.

D'autre part, nous nous sommes efforcés de n'associer au chlorprothixène aucune autre médication. Cela fut facile en début de cure pour la plupart des malades. Mais si certains troubles particulièrement rebelles réapparaissaient après quelques jours, nous nous sommes sentis autorisés à adjoindre des thérapeutiques plus spécifiques. Nous pensons tout particulièrement aux troubles du sommeil qui nous ont amenés à prescrire des barbituriques, que nous avons maintenus aux doses les plus faibles possibles. Cette association barbituriques-neuroleptique fut adoptée d'emblée pour deux cures de sommeil.

Lorsque l'amélioration attendue ne se manifestait pas, ou semblait insuffisante, nous n'avons pas jugé opportun de prolonger très longtemps notre expérimentation. Nous n'avons pas voulu priver les malades de méthodes thérapeutiques ayant déjà fait leur preuve, ni laisser passer l'heure de l'application de ces méthodes.

Avant le début du traitement, un examen somatique général et neurologique ont toujours été pratiqués. Les examens biologiques demandés ont été les suivants : étude dans le sang du taux de l'urée et de la glycémie, ainsi que des tests hépatiques ; recherche du B.W. ; étude de la numération et de la formule sanguine ; électroencéphalogramme. Dans la mesure du possible tous ces examens ont été pratiqués avant le début du traitement et contrôlés plusieurs fois pendant le traitement. En outre la tension artérielle des malades fut surveillée très strictement avant et immédiatement après l'administration du médicament. Cette surveillance a été abandonnée au bout d'une semaine chez tous les malades dont les modifications tensionnelles étaient minimes ou nulles.

3°) Mode d'administration et posologie.

Suivant les indications recueillies dans la littérature étrangère, nous avons utilisé dans les cas aigus où les manifestations cliniques étaient importantes, la voie parentérale : intramusculaire et intraveineuse. Dans ce dernier cas nous avons dilué le médicament 10 fois dans de l'eau bidistillée, l'injection étant pratiquée très lentement. Ces précautions non respectées, une tachycardie désagréable s'observait parfois.

Lorsque les premiers effets du médicament se faisaient sentir, nous abandonnions la voie parentérale pour recourir à la voie orale, en prenant soin d'augmenter les doses. Celles-ci ont atteint au maximum 1.000 mg de chlorprothixène par jour. Ces taux ont été obtenus rapidement, la dose quotidienne étant au maximum de 300 mg le premier jour.

Les doses les plus courantes se situaient entre 400 et 600 mg par jour. La durée des traitements était très variable selon les cas. Certains malades ont quitté le service en continuant à prendre des doses allant de 45 à 150 mg par jour, et ont été suivis régulièrement en consultation.

Des dragées dosées à 5 et 15 mg, mais surtout à 50 et 100 mg, des ampoules de 1 ml dosées à 50 mg ont grandement facilité la poursuite du traitement.

CHAPITRE IV

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Cas 1 : *L... Adolphe, 21 ans.*

Ce jeune second-maître détecteur est le dernier né d'une famille de 7 enfants. Très marqué par son enfance, il fut élevé par deux de ses tantes, en raison d'une maladie de sa mère, qui dut être placée en hôpital psychiatrique après la naissance de son dernier fils. Son père était un éthylique brutal et instable.

Après une scolarité normale qui le conduisit à 16 ans ½ en première (échec au baccalauréat), L... s'engage dans la marine pour fuir un milieu familial où tous le traitaient de raté, principalement son père pour lequel il manifeste une vive aversion.

Assez renfermé au début de son engagement il s'intègre finalement dans un groupe de camarades qui le considèrent comme un peu original.

Très travailleur (il prépare seul et réussit la première partie du baccalauréat), il est considéré par ses chefs comme un élément sérieux et très valable. Tout le monde ne peut que se louer de son comportement.

Brusquement en décembre 1961, le malade ressent un changement net dans sa personnalité. Fatigué, ayant la sensation d'avoir les idées floues, soupçonneux vis-à-vis de son entourage, il a l'impression d'être suivi. Après quelques fautes dans son travail, il est admis à l'hôpital dans un état de grande agitation.

Dès l'arrivée du malade, son interrogatoire met en évidence un syndrome délirant assez riche. Les yeux fixés au sol « selon les méthodes judoka », L... refuse de regarder son interlocuteur, car on pourrait l'hypnotiser et lire dans ses pensées. Il est tiraillé entre différents personnages dont les uns symbolisent le Bien, les autres le Mal. Trompé par son entourage il a été embarqué sur un faux bateau. Il est en train de subir une expérience de lavage de cerveau. Halluciné, il entend des voix menaçantes. Il est persuadé

qu'à l'aide d'ondes analogues à celles du radar on peut capter la pensée des gens et les forcer à agir dans une direction donnée.

Ce tableau nous fait porter le diagnostic de bouffée délirante paranoïde avec automatisme mental, et les éléments dissociatifs évoquent une forme d'entrée dans la schizophrénie.

Un traitement au chlorprothixène est instauré et le sujet reçoit 45 mg per os le 1er jour, 150 mg le 2e et 300 mg les jours suivants.

L'agitation disparaît dès le 3e jour, le contact s'améliore, le délire s'estompe sans disparaître.

Le 16e jour, une erreur prive le malade de sa thérapeutique et le soir il apparaît très agité, dessinant sur un cahier les plans de l'appareil à capter les pensées, expliquant l'expérience qu'il est en train de vivre.

Le traitement est rétabli et porté à 450 mg par jour. Il est poursuivi deux semaines environ. Le comportement du malade se normalise, ses idées délirantes disparaissent, les hallucinations auditives ne se reproduisent plus et le malade commence à critiquer son syndrome.

Devant les éléments schizophréniques présentés au début et malgré l'amélioration considérable de l'état du sujet, une cure de Sakel de 60 comas est entreprise : elle ne modifie que très peu le tableau.

Cas 2 : D... Daniel, 19 ans ½.

Ce jeune engagé volontaire est le 3e enfant d'une famille de 4 garçons, dont le père, retraité des P.T.T. est un éthylique brutal, cause de nombreuses disputes familiales. Les 3 frères et la mère sont en bonne santé, alors que le grand-père paternel s'est suicidé au cours d'une affection mentale sur laquelle nous ignorons tout.

Après une scolarité qui l'a conduit à 13 ans ½ au C.E.P., le jeune Daniel fut apprenti tourneur pendant 3 ans, mais échoua au C.A.P. Après plusieurs emplois qui ne lui plurent pas, il s'engagea dans la marine en décembre 1960.

Embarqué sur un porte-avions comme mécanicien, son comportement n'a appelé aucune remarque jusqu'en février 1962. Se liant facilement, il avait de nombreux camarades, mais quelques jours avant son hospitalisation il avait remarqué un changement dans l'attitude de son entourage.

Au moment de son arrivée à l'hôpital Sainte-Anne le malade présentait des signes de bouffée délirante aiguë, avec ambivalence, idées de déperson-

nalisation, syndrome d'influence, sentiment d'étrangeté vis-à-vis du monde environnant, perplexité.

En effet, il n'est pas sûr de s'appeler D..., et ne croit plus ce qui est marqué sur sa carte d'identité. Il pense être le fils d'un haut personnage de l'Etat, et, de même que ses frères, sera appelé à des fonctions importantes.

On parle de lui à la radio, dans les journaux, à la télévision. On lit dans ses pensées à l'aide d'une machine I.B.M. et ça lui échauffe le crâne.

Quelques thèmes érotiques, en relation avec une activité masturbatoire peu importante, apparaissent dans son délire, ainsi que de nombreuses interprétations. On met en évidence ni éléments hallucinatoires, ni confusion mentale. Le cours de la pensée est perturbé. Le contact est difficile.

Devant ce tableau des doses progressives de chlorprothixène furent prescrites, atteignant 400 mg le 3e jour. L'agitation du malade se calme dès le début du traitement, pour faire place à un certain degré d'apragmatisme, sans apparition de signes extrapyramidaux. Le sommeil redevient normal.

Par contre on n'observe aucune action sur les symptômes délirants. Le malade s'en détache peu à peu, n'en parle plus spontanément, le contact est redevenu normal. Mais dès que l'entretien touche aux thèmes énoncés plus haut, la conviction délirante réapparaît, sans aucune ébauche de critique.

Les doses de chlorprothixène sont portées à 800 mg sans que le tableau ne change.

Après trois semaines de traitement, le médicament est abandonné et remplacé progressivement par du Témentil (100 mg). De l'Artane est prescrit à titre préventif. Dix jours sont nécessaires avant l'apparition d'une amélioration, et cinq semaines après le début du traitement au Témentil le malade peut quitter le service apparemment guéri. Son hospitalisation a duré huit semaines. Le chlorprothixène tout en calmant les manifestations extérieures de la maladie, n'a pas agi sur le fond délirant.

Cas 3 : C... Daniel, matelot sans spécialité, âgé de 19 ans.

Né d'une famille d'ouvriers, il est l'aîné de trois enfants. Sa mère a présenté plusieurs épisodes dépressifs ; lui-même, énurétique jusqu'à l'âge de quinze ans, a eu de grosses difficultés scolaires. Ayant réussi le C.E.P. à 14 ans, il fut placé dans un internat pendant deux ans, mais ne put suivre.

Il abandonna aussi, au bout de deux ans, des cours d'apprentissage de plomberie, ne pouvant supporter la discipline et n'aimant pas ce métier.

Il s'engagea alors dans la marine en octobre 1961. Jugé inapte à une spécialité il fut envoyé en Afrique du Nord. Deux semaines après son arrivée, C... était puni de prison pour refus d'obéissance et injures à un supérieur. Rapidement son comportement parut anormal et entraîna une hospitalisation de quinze jours pendant lesquels il fut traité sans résultats par Largactil et Phénergan. Le malade fut alors rapatrié sur Toulon.

Daniel avait déjà été traité en 1960 par un psychiatre Brestois pour déséquilibre psychique avec émotivité, irritabilité, inquiétude et mauvaise adaptation sociale.

A son arrivée à Sainte-Anne, le malade avec qui le contact est assez bien conservé malgré une certaine passivité présente un délire interprétatif peu riche, non systématisé. Une diseuse de bonne aventure lui ayant prédit qu'il serait favorisé dans la vie, il est persuadé qu'on le jalouse et qu'on lui veut du mal. Il est surveillé et protégé par une organisation politique. Toute l'escadre est à ses ordres et sur un simple coup de sifflet il peut se faire enlever par un hélicoptère. Il interprète tous les bruits qu'il entend comme étant des signaux qui lui sont adressés. Alors qu'il était en prison, il entendait des machines à écrire qui tapaient des slogans politiques.

Aucun élément dissociatif n'apparaît dans ce tableau.

Au cours de la nuit qui suit son arrivée, C..., dans une crise hallucinatoire, voit une troupe d'ennemis qui le menacent, et il démonte une armoire métallique pour se défendre. Il est calmé par une injection intramusculaire de chlorprothixène.

Le traitement neuroleptique est poursuivi les jours suivants à raison de 450 mg per os, répartis en trois prises dans la journée, et d'une injection intramusculaire le soir.

Le 10^{e} jour, le tableau clinique avait évolué dans le sens d'un comportement hypomaniaque avec agitation. Une série de 7 électrochocs sont pratiqués en 17 jours en même temps que la thérapeutique neuroleptique est poursuivie. Les résultats en sont nuls sur les éléments délirants, alors que l'agitation est partiellement calmée.

Après un mois de traitement, le chlorprothixène est remplacé par du Halopéridol en solution, puis en injection intramusculaire (deux ampoules par jour) associé à 400 mg de Largactil.

Ce traitement est poursuivi plus d'un mois. C... présente alors un syndrome neuroleptique léger, et son délire se poursuit à bas bruit. Il est impossible de l'occuper normalement dans le service.

Chez ce malade qui présente, sur un fond de déséquilibre psychique tempéramental, une phase d'excitation hypomaniaque avec hallucinations et interprétations délirantes, un traitement de un mois au chlorprothixène s'est soldé par un échec.

Cas 4 : LE C... Hervé, 31 ans.

Ce malade a été hospitalisé à plusieurs reprises dans notre service pour des troubles du comportement. Son histoire remonte à l'enfance. Enurétique jusqu'à l'âge de 12 ans, Hervé fut toujours un enfant difficile. Apathique, paresseux, ayant peu d'amis, il faisait sans cesse l'école buissonnière, errant dans la ville. En 1946, après plusieurs évasions du collège où il avait été placé, une cure analytique fut tentée mais dut être abandonnée en raison de l'instabilité du sujet.

Gardé à domicile par sa famille, il traîne jusqu'à 18 ans, en suivant des cours par correspondance. Notons le comportement de la mère du sujet, qui persuadée d'avoir engendré un génie, invente toutes sortes d'excuses à son fils qu'elle protège et auquel elle trouve des dons artistiques multiples. Un jeune frère du malade est instable caractériel et devra être hospitalisé en 1962 pour tentative de suicide. Deux sœurs ont un comportement normal.

A 18 ans, sur les conseils de son père, Hervé s'engage dans la cavalerie, mais après plusieurs fugues, il est hospitalisé, puis réformé avec le diagnostic de schizophrénie (1949).

Pendant 7 ans, il vit ensuite aux dépens de sa famille qui satisfait tous ses caprices. Allant fréquemment à Paris, il y mène une vie de désordre, s'adonne à l'alcool, fait des chèques sans provisions, fréquente des individus louches.

Il devient peu à peu brutal et doit être hospitalisé en 1957 ; il présentait alors des éléments qui, dépassant le cadre caractériel, évoquaient une schizophrénie fixée : flou de la pensée, barrages, fuite des idées, bizarrerie du comportement, idées délirantes. Il quittait le service contre avis médical après un traitement de quinze jours au Largactil.

En 1960, il fait un séjour de trois mois à l'hôpital psychiatrique de

Pierrefeu : le diagnostic de schizophrénie fait place à celui de déséquilibre mental constitutionnel avec troubles du comportement et du caractère, en rapport avec des excès alcooliques.

Un an plus tard, il est réadmis à Sainte-Anne, présentant un tableau nettement psychotique. Il fut traité pendant deux mois, par du Largactil (400 mg par jour) puis une cure d'insuline (chocs humides).

En 1962, LE C... est à nouveau hospitalisé pour épisode psychotique aigu. Aucun contact n'est possible avec ce sujet aux attitudes figées, qui roule des boules imaginaires entre ses doigts, passe ses journées couché sur le sol, les pieds dressés contre le mur. Ses réflexions font preuve d'une ambivalence, d'une fuite des idées, d'un flou de la pensée. Sa mimique est inappropriée. Un fond délirant très pauvre transparaît traduisant un certain degré de dissociation. Lorsque le malade s'anime, c'est pour se barbouiller la figure avec une cigarette qu'il a trainée dans une flaque d'urine.

400 mg de chlorprothixène quotidiens arrivent rapidement à améliorer le malade. Son contact et son comportement se normalisent, le sujet peut à nouveau circuler librement dans l'hôpital.

Malgré cette amélioration et étant donné l'évolution antérieure de la maladie, une cure de Sakel complète est entreprise. Elle n'amène pas de changement dans l'état du sujet.

Cas 5 : D... Alain.

Cet ouvrier peintre de 34 ans a vu apparaître ses troubles au début de l'année 1961.

Aîné d'une famille de deux enfants, il a toujours vécu entre un père auquel il est très attaché, et une mère délirante, dont l'affection a nécessité plusieurs séjours en hôpital psychiatrique et qui perturbe fortement l'atmosphère familiale.

De tendances nettement autistiques, dépourvu d'esprit d'initiative et émotif, D... a eu vis-à-vis de son entourage un comportement normal jusqu'en 1961.

A cette époque, il a présenté un net repli sur lui-même, une fatigabilité très grande et il dut être hospitalisé en juin 1961 à la suite d'une expérience délirante primaire : étant à table, il s'est brusquement senti dédoublé, libéré de la pesanteur, ne participant plus à l'ambiance. La radio qu'il n'entendait plus que par intermittence parlait de lui.

Son comportement discordant, de nombreux barrages, une mimique inadaptée, le très mauvais contact obtenu avec ce malade, ajouté aux éléments vus plus haut, évoquaient une schizophrénie au début.

Un traitement de trois semaines par les neuroleptiques (Témentil, puis Nozinan) permit au malade de reprendre son travail après une convalescence de un mois. Le traitement fut poursuivi à titre ambulatoire.

En mars 1962, le sujet nous est réadressé pour des troubles du comportement d'apparition brutale.

A son arrivée, le malade, apragmatique, un sourire figé sur le visage, presque catatonique, refuse de répondre aux questions qui lui sont posées. Il estime « qu'il est inutile de faire tant de bruit puisqu'il est si facile de communiquer par la pensée ». Nous finissons par comprendre que depuis quelques temps, il voit les personnes de son entourage se déformer, se dédoubler. Il a une mission sur la terre : « faire comprendre aux gens que l'ensemble du tout ne fait qu'un ». Il n'y a pas de vol de la pensée, mais le sujet perçoit les oscillations au moyen desquelles on entre en contact avec lui.

Après un traitement de quelques jours au chlorprothixène, aux doses rapidement obtenues de 1.000 mg répartis en 5 prises quotidiennes, le tableau se modifie. Les éléments catatoniques ont régressé et le malade nous parle, surtout d'une impression de dédoublement, une moitié de lui-même observant l'autre.

Le traitement est poursuivi pendant un mois aux mêmes doses, puis diminué progressivement.

Le contact est redevenu normal, le sujet critique ses symptômes. A la suite d'une pneumoencéphalographie pratiquée après plus de trois semaines, le malade a eu l'impression de se reconstituer.

L'amélioration sous chlorprothixène a donc été considérable, mais le malade reste fragile, et le traitement est poursuivi à domicile.

Cas 6 : M... Joseph, 25 ans.

Hospitalisé une première fois en 1959 pour dystonie neuro-végétative et névrose d'angoisse, le malade présentait alors une instabilité émotionnelle avec crises de larmes répétées, une anxiété profonde, des préoccupations hypocondriaques avec cancéro-phobie.

Né d'une famille de 8 enfants, M... n'a jamais eu de rapports affectifs

très serrés avec des parents qui ne s'entendaient pas. De cet état de fait découlèrent de nettes tendances autistiques, avec timidité et sentiment de ne pas être comme tout le monde.

Dix-huit mois plus tard, le malade était réhospitalisé pour syndrome délirant. A ce moment, des troubles du cours de la pensée à type de barrage et d'inhibition, des stéréotypies de langage et d'attitude, une ambivalence, un délire mystique (accession à Dieu, rachat des péchés, guérison par la prière), de petites hallucinations cénestopathiques, une indifférence affective et le comportement du malade évoquent une schizophrénie au début.

Un traitement neuroleptique (300 mg par jour) calma cet accès et après un mois le malade quittait le service et reprenait peu après son travail d'ajusteur.

C'est en février 1962 que le malade est revu pour la troisième fois, présentant un tableau schizophrénique typique avec délire mystique peu riche, ambivalences, stéréotypies nombreuses, troubles du contact, agitation, perturbation du cours de la pensée, attitude d'écoute, sans qu'il soit possible d'affirmer l'authenticité d'hallucinations auditives. Il n'y a pas de syndrome d'influence.

Un traitement par le chlorprothixène (50 mg intraveineux le 1er jour) calme momentanément l'agitation. 90 mg per os sont donnés les jours suivants. Le malade est calme, mais le contact ne s'améliore pas.

La posologie est alors augmentée et le malade reçoit en plus des doses précitées trois injections intramusculaires de 50 mg chacune. Le traitement se poursuit par 150 mg per os et 100 mg intramusculaires par jour.

L'amélioration est considérable. Le contact avec le médecin redevient possible, mais le malade reste isolé dans la journée. Son apragmatisme persiste. Ses propos sont le plus souvent constitués de phrases creuses.

Son état permet toutefois au malade de quitter le service.

Cas 7 : P... Gabriel.

Ancien second-maître charpentier, ce malade âgé de 50 ans, marié, père de 6 enfants, a fait de nombreux séjours dans nos services pour des épisodes psychotiques.

En 1935, ce sujet subit un traumatisme crânien violent avec coma de 8 heures. Peu après, il a dû être interné plusieurs mois à l'asile Lafond de la

Rochelle. Nous ne possédons aucun renseignement sur les causes de cet internement.

C'est en 1950 que le malade a été vu pour la première fois au service neuro-psychiatrique de Sainte-Anne. Il présentait à ce moment un état maniaque typique avec agitation psycho-motrice et insomnie, logorrhée, surestimation du Moi, troubles du cours de la pensée et idées délirantes : poussé par une force intérieure qu'il définit mal et qu'il appelle « Dieu », il se sentait obligé de faire certaines choses telles larguer les amarres d'un bateau, haranguer ses camarades de poste, se lever à 4 heures du matin.

Cet état régressa facilement après un traitement sismothérapique ayant comporté 7 séances et une insulinothérapie à faibles doses. Après un mois d'hospitalisation, le malade put regagner son foyer. Une enquête familiale ne révéla aucun antécédent héréditaire ou collatéral.

Huit mois plus tard, le sujet fait une rechute, précédée par quelques semaines d'inquiétude, de nervosisme. L'excitation maniaque était cette fois surchargée d'idées de persécution et d'un thème délirant métaphysique. Trois électro-chocs suffirent à juguler cet épisode. L'insulinothérapie fut poursuivie pendant trente jours, le malade recevant en outre dans la journée un sirop contenant teintures de valériane, de crataegus de et jusquiame, ainsi que du gardénal.

A la suite de ce deuxième épisode, P... dut être retiré pour une période de six mois des listes d'embarquement et de départ en campagne.

En 1951, P... fut hospitalisé à deux reprises pour des épisodes de nervosisme, un état hyperthymique, des insomnies rebelles.

A la suite de ces quatre épisodes rapprochés, le sujet fut placé en congé de longue durée pendant deux ans et demi. Revu tous les six mois pendant cette période, il était chaque fois reconnu inapte à la reprise de son service pour fragilité et déséquilibre psychiques persistants. P... renfermé, fuyant les contacts humains, était sujet à de violentes colères pour des sujets futiles. Des troubles de l'attention le gênaient beaucoup.

En avril 1954, reprise du travail. P... affecté à Paris présente en août une rechute qui se présentait sous forme de deux accès maniaques entrecoupés d'une période stuporeuse. Le deuxième accès seul nous est connu : outre son comportement maniaque typique, le malade y exprimait des idées délirantes à thème érotique prédominant. Onze électro-chocs vinrent à bout de ce nouvel épisode. Des tests psychologiques pratiqués peu après ne montraient pas de détérioration mentale pathologique.

Replacé en congé de longue durée, P... fut à nouveau suivi tous les six mois : lors de chacune de ces hospitalisations systématiques, on notait une thymie légèrement dépressive, en rapport avec des soucis conjugaux sans doute réels, son épouse débile, vaniteuse, éthylique et dépensière ne s'occupait que fort mal de leurs six enfants.

En 1957, nouvel épisode maniaque : un mois d'hospitalisation et quatre électro-chocs amenèrent la sédation de l'accès.

En 1959, à la fin de son congé de longue durée, P... fut réformé définitivement. Rendu à la vie civile il monta avec son fils aîné un petit atelier d'ébénisterie.

C'est en février 1962 que P... est à nouveau amené à l'hôpital maritime de Sainte-Anne. Sa présentation est caractéristique : très sthénique, accrocheur, logorrhéique, il ne supporte pas qu'on lui coupe la parole. Facilement agressif et revendicateur, il s'insurge contre les traitements appliqués dans les hôpitaux. On ne note pas d'activité ludique mais les troubles du cours de la pensée avec fuite des idées et impossibilité de fixer son attention.

Des éléments thymiques différents apparaissent par moment, l'euphorie faisant place à un abattement avec crises de larmes, le malade s'excusant de sa grossièreté et de sa méchanceté.

Tout le champ de sa conscience est submergé par une activité délirante mystique : P... est investi par le Christ d'une puissance considérable qui peut faire de lui le maître du monde dont il connaît tous les secrets.

L'insomnie est totale.

C'est dans cet état, où prédominent les éléments maniaques que le malade préalablement isolé est mis sous chlorprothixène : 300 mg sont prescrits le premier jour, dont deux injections intramusculaires de 50 mg ; le deuxième jour les doses sont augmentées à 400 mg.

Une amélioration se fait immédiatement sentir et le troisième jour, P... à qui il était difficile de faire prendre ses médicaments reconnaît que ses activités les jours précédents appartenaient au domaine de la maladie et que les médicaments lui sont nécessaires.

Après huit jours de traitement, le malade a retrouvé un état normal et l'insomnie a disparu. Le chlorprothixène est alors ramené à deux prises quotidiennes de 100 mg, puis remplacé après six jours de cette posologie par 200 mg de Largactil.

Une sortie d'essai est tentée, sous Largactil, mais la famille nous ramène le malade au bout d'une demi-journée en raison d'une réapparition de son agressivité et de son agitation. Le traitement au chlorprothixène est rétabli et le malade reste encore hospitalisé une semaine.

Il quitte le service guéri de son accès.

Cas 8 : *CH... René.*

Ce quartier-maître de 29 ans, atteint de psychose maniaco-dépressive est l'aîné de quatre enfants. Il fut retiré à la garde de ses parents et élevé par des grands-parents ; sa mère de mœurs légères, amorale et exhibitionniste ne s'occupait pas de ses enfants ; son père était interné depuis 1942 pour un délire de persécution.

En 1950, CH... s'engageait pour 5 ans dans la Marine, par désir de ne plus être à la charge de sa famille.

En 1953, étant en Indochine, il se marie par procuration avec sa fiancée qui était restée en France et qui s'est trouvée enceinte.

A la fin de son engagement, il passe quelques mois dans les C.R.S., mais en est renvoyé après un scandale public en état d'ivresse.

Le sujet se rengage alors dans la Marine et c'est en 1958 qu'il présente un premier accès mélancolique. A cette époque, CH... était hospitalisé à Tlemcen pour des troubles digestifs rebelles et présentait un syndrome dépressif avec idées d'incurabilité, douleur morale, sans auto-accusation. Une tentative de suicide par arme à feu faillit entraîner la mort du sujet qui, après traitement d'une plaie transfixiante de l'hémithorax gauche fut rapatrié en France.

Pendant la convalescence qui suivit son hospitalisation, le malade présenta un épisode de manie aiguë nécessitant une hospitalisation de cinquante jours à Dijon. Un traitement par Largactil et Phénergan vint à bout de cet épisode. Et CH... put reprendre son service.

En février 1960, après toute une période d'instabilité caractérielle, d'insomnie et de troubles du comportement, CH... se présentait à son bord très excité, couvert de décorations et de fourragères auxquelles il n'avait pas droit : nouvelle hospitalisation avec traitement par Serpasil, puis Largactil, et huit électro-chocs.

En avril 1961, CH... est rapatrié d'Algérie pour des troubles du compor-

tement à titre d'instabilité et d'irritabilité. On ne notait pas d'élément maniaque ou dépressif et après examen psychologique le sujet était déclaré inapte à sa spécialité de fusilier.

Enfin, en février 1962, CH... se présente spontanément à l'hôpital Sainte-Anne déclarant qu'il désirait être pris en charge, craignant une rechute.

En effet, à son arrivée, le malade se montre agressif. Très excité, ne tenant plus en place, il hurle plutôt qu'il ne donne les explications qui lui sont demandées. Quoique étant venu de son propre chef, il n'a besoin de personne et n'est pas malade. On note une ébauche de fuite des idées, avec de grosses difficultés d'attention.

Devant ce tableau qui n'est pas franchement maniaque, mais « hyperthymique », et étant donné ses antécédents, le malade est immédiatement mis sous neuroleptiques : 90 mg de chlorprothixène répartis en trois prises quotidiennes suffisent à ramener en trois jours un calme relatif. Devant la persistance d'une irritabilité explosive, les doses sont montées à 135 mg puis à 200 mg par jour. L'insomnie que présentait le malade disparaît dès le début du traitement.

CH... put regagner son domicile après trois semaines d'hospitalisation.

Cas 9 : E... Claude, 23 ans.

Ce sergent de l'armée de terre travaillait avant son incorporation comme électronicien dépanneur sur une base aéronavale.

Né au Tonkin d'un père éthylique, il fut élevé par sa mère après le divorce de ses parents. On ne note pas d'antécédents neuro-psychiatriques parmi ses collatéraux.

Marié et père de deux enfants, il est très jaloux de sa femme, mais est beaucoup moins strict en ce qui concerne sa propre conduite.

Ambitieux et actif, il a toujours cherché à s'élever à un niveau social supérieur au sien.

C'est au cours des derniers mois de l'année 1961 que son comportement a commencé à se modifier. Très excité, E... au cours d'une gérance de foyer d'un mois, a créé un désordre considérable : changeant de fournisseurs, modifiant toute l'organisation, négligeant la partie comptabilité et écriture, il fut mis aux arrêts. Il part ensuite sans permission et a de nombreuses altercations avec ses supérieurs.

Pendant la même période, il prête de l'argent (toutes les économies du ménage) à des amis qu'il connait à peine.

Il est finalement hospitalisé pour état d'excitation hypomaniaque. Très agité, sûr de lui, logorrhéique, il est très à l'aise avec tout le monde. Hableur, il explique avec suffisance ses aventures et fait de lui un tableau très avantageux. Malgré le désordre de ses propos et de son comportement, on ne trouve pas d'éléments délirants ni de fuite nette des idées. Pas d'activité ludique.

Un traitement par 200 mg de Largactil et 45 mg de Halopéridol calme cet accès hypomaniaque en un mois. Le malade part en convalescence.

Il est réhospitalisé six jours après pour absorption massive de Largactil. Ce n'est pas pour se donner la mort que E... a fait cela, mais dans un raptus agressif « pour montrer à sa femme qui lui conseillait de se reposer qu'il était plus têtu qu'elle ».

Il présente alors le même état d'excitation hypomaniaque qu'auparavant, mais avec une note nettement hargneuse. Trouvant qu'on ne s'occupe pas assez de lui il met le feu à ses draps pour attirer l'attention.

Un traitement au chlorprothixène est institué. Le sujet en reçoit 300 mg per os et 150 mg intramusculaires, les cinq premiers jours. La posologie est ensuite portée à 500 mg per os pendant les dix-huit jours suivants, puis ramenée à 300 mg.

Le malade est très amélioré. Le contact et le comportement redeviennent normaux, mais il reste un certain degré de déséquilibre psycho-affectif.

Cas 10 : *L... Jean.*

Ce second-maître électricien, âgé de 29 ans, a été hospitalisé une première fois en 1958 pour un accès de manie aiguë type : au moment de l'examen qui entraîna son hospitalisation, le malade se promenait à peu près nu dans les coursives du porte-avions sur lequel il était embarqué. Gesticulant, tutoyant tout le monde, parlant sans arrêt, passant d'une idée à l'autre, il exposait des idées de grandeur et de puissance à son sujet et à celui de sa famille. De nombreux jeux de mots apparaissaient dans ses propos et il manifestait par moment une vive agressivité. Aucune fatigue ne transparaissait malgré plusieurs nuits d'insomnie totale.

Cet état céda rapidement à une association réserpine-Largactil, mais la posologie dut être diminuée en raison de l'apparition de manifestations

extrapyramidales importantes. Aussitôt le malade rechuta, présentant un comportement démentiel : totalement désorienté, incohérent, il se roulait dans ses matières fécales.

Une série de dix électro-chocs permit d'obtenir de nouveau une rémission incomplète, avec persistance des troubles du sommeil et de l'irritabilité. C'est en dernier lieu une reprise de la réserpine qui permit d'obtenir une normalisation du sommeil et du comportement. Après deux mois et demi d'hôpital, le malade put retourner dans sa famille.

Par la suite son comportement fut satisfaisant, malgré une émotivité importante et une instabilité caractérielle.

En janvier 1962, le malade est à nouveau hospitalisé présentant le même tableau : logorrhée inépuisable, avec mimique riche et rapide, fuite des idées, jeux de mots, attention impossible à capter. L... affirme avoir inventé un appareil électrique qui fera de lui le plus riche et le plus puissant de la terre.

Le début de cet état coïncide avec des ennuis professionnels et des soucis familiaux.

300 mg de chlorprothixène per os sont prescrits au malade, ce qui ne l'empêche pas de mettre à sac sa chambre le deuxième jour du traitement. Seules, trois puis quatre injections quotidiennes de 50 mg chacune réussissent à calmer le sujet. Peu à peu les comprimés sont substitués aux injections jusqu'à atteindre 400 mg par jour. Des barbituriques sont ajoutés le soir pour combattre l'insomnie.

Le malade recouvre alors un comportement normal, mais toute tentative de diminution de la posologie entraîne une reprise des symptômes.

Après deux mois de traitement au chlorprothixène, on tente, sans plus de succès, un traitement par une association Largactil (300 mg) puis Halopéridol (3 ampoules intramusculaires) et chlorprothixène (300 mg).

Après une période de quinze jours, pendant lesquels le malade a reçu 600 mg de chlorprothixène, son état s'est à nouveau stabilisé. Mais une diminution des doses ayant entraîné une reprise de l'accès, c'est finalement l'association Halopéridol (10 mg par jour) et chlorprothixène (300 mg) qui amène une régression stable de l'épisode maniaque.

Notons que les injections intramusculaires du médicament ont été légèrement douloureuses, sans que l'on perçoive d'induration ou de rougeur locale. L'arrêt des injections a entraîné une cédation rapide de ces manifestations.

Cas 11 : M... Roger, 45 ans.

Ce malade venu spontanément à notre consultation présentait un tableau clinique assez particulier. Très amaigri, le teint grisâtre, les yeux brillants profondément enfoncés dans les orbites, il était agité et se tordait continuellement les mains. Son visage était animé de nombreux tics et déformé par d'incessantes grimaces. Des trémulations généralisées l'empêchaient de parler normalement et il ne pouvait rester en place.

Très rapidement ce sujet au contact facile nous a avoué qu'il était toxicomane et qu'il s'adonnait à l'opium. La forme de cette toxicomanie était toutefois assez particulière, le malade buvant de l'élixir parégorique.

Le début de ces habitudes était ancien. M... que ses fonctions avaient fixé dans les territoires d'outre-mer passait de nombreux jours dans la brousse où il contracta des troubles intestinaux. Il commença à prendre de l'élixir parégorique dans un but thérapeutique, à des doses normales, par intermittence.

A partir de 1952 l'ingestion d'élixir augmenta, pour devenir pluriquotidienne en 1954. A cette époque, l'absorption du toxique créait chez le malade un état de bien-être physique, une sensation d'euphorie et une exaltation psychique mise à profit par le malade pour l'accomplissement de son travail.

Parallèlement, se développait l'accoutumance, avec augmentation des doses tandis qu'un besoin tyrannique du produit se faisait sentir. Le malade arrivant facilement à se procurer sa drogue, jamais ne furent observés d'accidents de privation.

En 1957, rapatrié en France, déçu dans le domaine professionnel, M... cherchait de plus en plus un refuge dans les dérivés de l'opium. Il arrivait alors à ingérer de 300 à 500 g d'élixir par jour. Les troubles du transit digestif occasionnés par une absorption aussi massive obligaient le sujet à prendre de nombreux laxatifs.

Ce n'est qu'en 1962 que M... se résout à consulter un médecin et à interrompre une intoxication qui entraînait alors de nombreuses perturbations dans son travail. Le malade est aussitôt hospitalisé. Le toxique est d'emblée supprimé. Une cure de sommeil est commencée : toutes les quatre heures, le malade reçoit un comprimé d'Eunoctal à 0,10. Ce comprimé est associé alternativement à une injection intramusculaire de 50 mg ou à un comprimé de 100 mg de Chlorprothixène.

Un sommeil profond est ainsi obtenu dès le premier jour. Le malade est facilement réveillé aux heures de repas et s'alimente légèrement. Après cinq jours, la dose d'Eunoctal est abaissée à 40 ctg. Le sommeil se fait plus léger, mais jamais le malade ne se plaint de sensation de besoin. Ni anxiété, ni agitation, ni désordre neuro-végétatif ne sont observés. Contrairement à ce que nous attendions le transit digestif se rétablit normalement.

La cure est poursuivie pendant huit jours. Le malade quitte alors sa chambre d'isolement et est autorisé à recevoir la visite de sa femme. Les barbituriques ne sont administrés que le soir tandis que les doses de chlorprothixène sont ramenées à trois puis deux prises quotidiennes de 50 mg per os.

Pendant trois nuits le sommeil est perturbé mais le cycle se rétablit rapidement. Le malade est beaucoup plus calme, ne présente plus de tremblement, mais une certaine instabilité thymique et un comportement assez artificiel. Il hésite à parler de sa maladie, et surtout des difficultés qu'elle a entraînées au cours de sa carrière, difficultés dues à une diminution de l'esprit critique et une instabilité caractérielle.

L'épouse du malade nous expose aussi que son mari avait pris des habitudes d'intoxication à de multiples drogues et en particulier qu'il absorbait beaucoup d'amphétamines dans la journée, et des barbituriques le soir.

M... quitte l'hôpital après un séjour de trois semaines. Sa personnalité est restée évidemment favorable à la toxicomanie. Des consultations ultérieures nous montrent toutefois qu'il n'a pas repris ses habitudes.

Cas 12 : *S... Moussa*, 21 *ans.*

Ce musulman Algérien nous est adressé en janvier 1961, car au cours d'une faction il s'est mis à tirer des coups de fusil sur « une chose noire, comme un homme », qui s'approchait de lui et voulait le manger.

Cette hallucination avait débuté plusieurs mois auparavant, et se répétait de façon très irrégulière, mais presque exclusivement la nuit. Elle entraînait chaque fois des crises agressives, le malade frappant l'air de coups de couteau ou brandissant une chaise pour se défendre.

Les crises étaient suivies d'un certain état de prostration.

L'examen psychiatrique ne révélait aucun autre élément pathologique,

si ce n'est une légère tendance dépressive en rapport avec les phénomènes sensoriels. En particulier le contact était normal.

Chez ce malade qui présentait une alopécie diffuse, cicatricielle, datant de l'enfance, des examens systématiques pratiqués en 1961 avaient révélé une spécificité sérologique, sans signes cliniques ; cette affection fut traitée par 16 millions d'unités de pénicilline.

L'examen radiologique du crâne pratiqué dans notre service montrait une lacune pariétale, type « trou pariétal congénital », sans signification pathologique particulière.

Un traitement sismothérapique, de cinq séances rapprochées, n'amena aucune modification dans la fréquence ou l'apparence des crises hallucinatoires.

Un traitement de 22 jours par le chlorprothixène (500 mg par jour) n'eut pas plus de résultats.

Bien que les tracés électroencéphalographiques aient permis d'éliminer une comitialité morphéique un traitement par Orténal et Sédantoinal fut poursuivi pendant trois semaines.

Aucun de ces traitements n'apporta de soulagement au malade.

Cas 13 : *A... Victor, âgé de* 59 *ans.*

Est connu dans nos services depuis 1950, époque à laquelle il avait été hospitalisé pour état pré-cirrhotique.

Revu en 1959, le malade présentait alors des atteintes articulaires d'origine goutteuse. Au cours de cette deuxième hospitalisation, on pouvait constater la poursuite des habitudes éthyliques du sujet.

Enfin en janvier 1962, une nouvelle crise de goutte immobilise le malade à son domicile pendant trois jours, l'empêchant de s'adonner pleinement à la boisson. Pendant ces trois jours le sujet est traité au Cortancyl.

Après ce court sevrage, A... nous est adressé en état de subconfusion : les signes d'imprégnation éthylique sont nets. Agitation constante, importantes trémulations péribuccales et des extrémités, logorrhée, faciès coloré, amyotrophie des membres inférieurs et mauvais état général sont aussi évocateurs que les symptômes décrits par le malade : anorexie importante, insomnie ancienne devenue totale les nuits précédentes, pituites matinales, crampes dans les mollets.

A l'examen on note un abdomen étalé sans circulation collatérale, un foie augmenté de volume, des réflexes ostéo-tendineux présents et vifs sauf au niveau du genou droit où un épanchement de moyenne importance et d'intenses douleurs empêchent de les rechercher. La tension artérielle est normale, le malade est apyrétique.

Un traitement au chlorprothixène (trois injections intramusculaires quotidiennes de 50 mg pendant cinq jours) calme le malade. Le deuxième jour les éléments confusionnels ont disparu. Parallèlement au neuroleptique, des vitamines du groupe B ont été prescrites. Le troisième jour un traitement à la Colchicine est adjoint et les douleurs articulaires régressent rapidement.

Le traitement neuroleptique est stoppé après le septième jour.

Cas 14 : *J... Henry.*

Cet homme de 32 ans était déjà connu dans notre service en 1959. A cette époque il avait été hospitalisé pour une crise épileptiforme survenue au cours de son travail. Cette crise avait débuté par une sensation de malaise général, des vertiges, des sueurs, suivies d'une perte de connaissance, avec quelques mouvements convulsifs, mais sans perte des urines et sans morsure de la langue. A l'origine de cet épisode unique il n'a pas été tenu compte de deux traumatismes craniens modérés survenus quelques mois auparavant. Les tracés électroencéphalographiques n'ont pas permis de conclure à une comitialité. La crise ne se reproduira d'ailleurs pas.

Par contre le malade présentait d'importants signes d'imprégnation éthylique : faciès typique, tremblements, généralisés prédominant aux extrémités, hyperémotivité, troubles de l'appétit et du sommeil. A l'examen, un foie augmenté de volume, une hyperréflectivité, des troubles de la coordination témoignaient d'une consommation d'alcool que le sujet reconnaît atteindre quotidiennement un litre et demi de vin.

Après un traitement prolongé par les vitamines du groupe B, des extraits hépatiques et de la strychnine, une cure d'aversion au T.T.D. fut entreprise.

Les résultats d'un tel traitement se soldèrent par un échec, le malade ayant interrompu très rapidement la prise de ses comprimés pour reprendre ses anciennes habitudes.

C'est ainsi que fin janvier 1962, J... est incarcéré pour ivresse. Après cinq jours d'emprisonnement, et par là de sevrage alcoolique, ce quartier-maître nous est amené présentant un état d'agitation intense. Trémulant,

couvert de sueurs, désorienté dans le temps et l'espace, il écoute sa famille qui l'appellerait dans le couloir, répond à des voix qu'il est seul à entendre et range des objets imaginaires.

Devant ce tableau de *predelirium tremens*, le malade est placé en chambre d'isolement. Sa température est normale.

Une injection intraveineuse de chlorprothixène à 50 mg est pratiquée. Elle entraîne une sédation très rapide des symptômes. Le sujet somnole un certain temps, puis s'endort. Le même jour, il reçoit encore deux comprimés à 100 mg et deux injections intramusculaires de 50 mg chacune.

Ce traitement est poursuivi deux jours, puis les doses sont ramenées à deux fois 50 mg per os. Les symptômes ont alors complètement régressé et une thérapeutique vitaminique est substituée aux neuroleptiques.

Cas 15 : *F... Henri.*

Ce quartier-maître timonier de 29 ans avait contracté lors d'un séjour en Indochine des habitudes d'intempérance qui remontent à 1952. Il buvait à cette époque plus d'un litre de vin par jour, deux litres de bière et de nombreux apéritifs. La motivation de ce comportement aurait été, selon le sujet, la recherche de l'oubli, le « cafard » consécutif aux opérations militaires auxquelles participait F..., en tant que commando.

De retour en France, le sujet se mariait en 1955 et eut trois enfants. Une vie plus stable entraîna une diminution des habitudes éthyliques du sujet, mais malgré les remontrances de sa femme, il lui arrivait de rentrer chez lui en état d'ivresse.

En 1959, F... est muté en Tunisie et recommençait à boire de plus belle. Sa famille était restée en France. Son intempérance atteignit un tel degré qu'il fut obligé d'emprunter de l'argent à des camarades pour satisfaire ses besoins en alcool.

Au cours de l'année 1961 il fut puni à plusieurs reprises pour des motifs auxquels la boisson n'était pas étrangère. Parallèlement la qualité de son travail diminuait.

Peu avant son retour en France, F... s'arrêtait spontanément de boire, en prévision de son retour au foyer, et devant les signes importants d'intoxication qu'il pouvait constater lui-même.

Cette décision ne fut pas récompensée car à son arrivée en France, le sujet présentait un état confuso-onirique typique, à maximum nocturne, et qui avait débuté au cours de la traversée.

Au moment de l'hospitalisation du sujet, sa température était supérieure à 38° ; couvert de sueurs, agité, jovial, trémulant, le faciès vultueux, F... nous explique avec conviction un épisode onirique qui s'est déroulé la nuit précédente et au cours duquel sont intervenus son commandant, sa famille et ses camarades.

Devant l'échec d'un traitement de 12 heures à l'Hémineurine, le malade reçoit le lendemain de son arrivée une injection intraveineuse de chlorprothixène. Il s'endort immédiatement, mais non pas d'un sommeil anesthésique, car il est facile de l'en sortir. Au réveil, ce traitement est complété par 100 mg de chlorprothixène per os, des vitamines du groupe B et des antibiotiques.

En deux jours l'agitation et les éléments confuso-oniriques ont totalement disparu. Le neuroleptique est stoppé au bout de huit jours et une cure d'aversion au T.T.D. B3-B4 est commencée la troisième semaine.

Cas 16 : *F... Alexandre.*

Cet ouvrier retraité de 49 ans, célibataire, vivant seul, avait été adressé dans un service de pneumo-phtisiologie. Il n'y fut pas constaté d'affection pulmonaire nécessitant l'hospitalisation. Par contre des signes d'imprégnation éthylique avec retentissement neuro-psychiatrique justifièrent le transfert dans notre service.

A son arrivée, le 15 janvier 1962, le malade présentait de petits signes de confusion mentale, une logorrhée importante, des trémulations, une anorexie et une insomnie qui s'était aggravée les jours précédents. Sur le plan général on ne notait pas de pituite matinale ; le volume du foie était impossible à apprécier en raison d'une vigilance abdominale exagérée. Mais sur le plan neurologique une faiblesse des membres inférieurs, des douleurs dans les mollets et des réflexes ostéo-tendineux faibles évoquaient le début d'une polynévrite.

Devant ce tableau qui faisait craindre une évolution vers le delirium tremens, un traitement à base de chlorprothixène (trois fois 50 mg intramusculaires par jour) de vitamines B et de Curéthyl fut instauré.

Malgré cela, le tableau s'aggrave, la confusion augmente, l'agitation grandit. Le malade se déshydrate et la température, normale jusque là, s'élève à 38°. La tension artérielle qui était à 13-7 au début de l'affection, a tendance à se pincer.

Le 19 janvier, le malade est mis sous perfusion continue (sérum glucosé isotonique et hypertonique, sérum physiologique) et antibiotiques. De la novocaïne à 1 % est ajoutée aux perfusions. Le chlorprothixène n'est plus donné qu'à la demande et le malade n'en reçoit qu'une ampoule par jour, les 19, 20 et 21.

Le 22, le malade entre dans un état de coma vigile avec agitation, très importante contracture musculaire oppositionnelle, raideur méningée considérable, et réflexe de Babinski à droite. L'examen oculaire et le fond d'œil sont normaux. Une ponction lombaire est pratiquée, montrant un liquide « eau de roche », non hypertendu et contenant 32 éléments blancs. Au traitement précédent est ajoutée de la vitamine K1 et les doses de vitamines B1 sont montées à 1 g par jour.

Le 24 janvier, le malade meurt brusquement, sans que le tableau se soit modifié dans les heures qui ont précédé.

Une autopsie ne put être pratiquée.

La discussion de ce cas interviendra lors de l'appréciation de nos résultats.

Cas 17 : *M... Bernard.*

Est un jeune garçon de 15 ans qui présente une instabilité caractérielle importante évoluant sur un fond de débilité mentale légère.

Fils unique, né à terme, cet enfant a marché à 15 mois et parlé vers 2 ans ½. Il est resté énurétique pendant de nombreuses années.

Dès ses débuts à l'école à l'âge de 5 ans, il a présenté une grande instabilité et des difficultés de l'attention. C'est pour ces symptômes ainsi que pour une anxiété à l'endormissement que Bernard est amené à Sainte-Anne en consultation, en 1956.

L'année suivante, il dut être retiré de l'école en raison des bizarreries de son comportement et de son attitude vis-à-vis des petites filles. Il présentait à cette époque un important retard scolaire.

De 1957 à 1961 il séjourna dans un centre pour caractériels à Trévoux, sans y faire aucun progrès. Il en fut retiré par sa mère malgré l'avis contraire des éducateurs. Notons que Madame M... a elle-même une personnalité très particulière faite de puérilité et d'instabilité. Quant au père du jeune malade, il n'est pratiquement jamais dans sa famille, sinon au cours de rares permissions.

A partir de mars 1961, Bernard est resté avec sa mère qui, se refusant à reconnaître l'état de son fils, lui passe tous ses caprices. Pendant cette période, apparaissent des crises d'agitation avec fureur, activité clastique, et agressivité. Ces crises sont déclenchées par des contrariétés, même légères. Au cours d'un de ces épisodes Bernard faillit allumer un incendie dans son quartier et comparut devant le juge pour enfants. Hospitalisé quelques temps après à l'hôpital psychiatrique de Pierrefeu, il ne put y rester en raison de son jeune âge.

Il fut alors ramené en consultation dans notre service en janvier 1962, et on constata en outre un bégaiement important. Un traitement par Halopéridol et Melleril fut prescrit. Quelques jours après le malade présentait une paralysie des muscles élévateurs du maxillaire inférieur, une déviation spasmodique de la tête et des yeux vers la droite, et une protrusion de la langue avec hypersalivation.

C'est dans cet état qu'il est hospitalisé. Le Halopéridol, tenu pour responsable des signes neurologiques présentés par le malade, est interrompu, ainsi que le Melleril. Nous assistons alors à une crise de fureur au cours de laquelle le malade casse les carreaux de sa chambre et démolit une chaise métallique.

Le père du jeune Bernard nous avait signalé que son fils était très préoccupé de questions sexuelles, qu'à plusieurs reprises il a essayé de soulever les jupes de sa mère, et qu'il s'adonne au voyeurisme sur les plages.

Un traitement par le chlorprothixène à raison de 150 mg par jour calme le malade en trois jours, puis est interrompu et Bernard est transféré dans le service de neurologie. Une origine comitiale de ces troubles est alors éliminée, et après dix jours, le malade doit être replacé en psychiatrie. En effet, malgré un traitement par Melleril et Largactil, son comportement et ses crises de colère exigent l'isolement, ses camarades de salle ne supportant pas toujours les injures ordurières qu'il leur dispense sans cesse.

Après reprise du traitement par le chlorprothixène (trois fois 50 mg), Bernard peut à nouveau circuler librement dans le service et on n'observe

plus d'état d'agitation malgré la persistance d'une certaine irritabilité. Le bégaiement persiste. Le contact avec les voisins se normalise.

Le traitement fut poursuivi dix jours, puis le malade est repris par ses parents. Dans ce cas, où l'on ne pouvait espérer de guérison, une atténuation importante des manifestations caractérielles a néanmoins été obtenue.

Outre les examens pratiqués chez les autres malades, nous avons fait une pneumoencéphalographie qui était normale. Le quotient intellectuel à l'échelle de Wechsler-Bellevue est de 61.

Cas 18 : *L... Geneviève.*

Cette jeune fille de 29 ans a un long passé neuro-psychiatrique.

En 1947, elle dut subir deux interventions neuro-chirurgicales pour un double astrocytome fibrillaire pariéto-rolandique gauche et pariétal droit

A la suite de ces deux interventions, la malade resta étendue de longs mois et ne recommença à marcher que lors d'un voyage à Lourdes en 1948.

En 1950, apparurent des troubles intellectuels, un gros déficit mnésique, des troubles de l'humeur et du caractère (instabilité, irritabilité). La malade se rendant compte de son état mental et des difficultés relationnelles qui en découlent, parle souvent de se suicider. Cette tendance suicidaire s'était déjà manifestée à l'âge de 8 ans ; Geneviève à cette époque réclamait son père qui était en captivité.

Sur ces troubles permanents se greffaient des manifestations paroxystiques : crises de grand mal et crises psychomotrices avec automatisme ambulatoire et gestuel. L'électroencéphalogramme avec activation cardiazolique, pratiqué à cette époque, témoignait de l'existence d'un foyer irritatif de la région pariéto-rolandique gauche. L'examen neurologique montrait un léger déficit sensitivo-moteur droit avec hyper-réflexie de ce côté, mais sans Babinski.

Malgré ces troubles multiples et un important puérilisme du comportement, Geneviève avait quelques activités personnelles et de groupe.

Un traitement à base d'Orténal et de Dihydan fut instauré, mais très mal suivi. Les crises s'espacèrent néanmoins, la dernière survient en 1959.

En 1955, alors que la malade était régulièrement suivie par plusieurs médecins, nouvelle hospitalisation pour tentative de suicide par absorption

d'un tube d'Orténal. Les motifs de cet acte n'ont pas été clairement établis, non plus que la réalité du désir de mort. Il semblait néanmoins que sur un fond dépressif constant, utilisé par la malade pour faire pression sur son entourage, soit venue se greffer une déception sentimentale.

Dans la suite, deux nouvelles tentatives de suicide jalonnent l'histoire de la malade, chaque fois pour déboires sentimentaux, aggravés dans le dernier cas par la découverte d'une grossesse. Celle-ci fut interrompue.

C'est en janvier 1962, que nous voyons à nouveau Geneviève, elle nous est adressée pour troubles du comportement. Très mal insérée dans la vie sociale et familiale, la jeune fille est en opposition constante avec ses parents. Aucune activité continue n'occupe son temps : elle a vaguement et tardivement essayé de préparer le baccalauréat, par correspondance. Ses efforts ne furent pas poussés très loin. Elle est d'ailleurs très handicapée par des troubles de la mémoire de fixation. Ses principales préoccupations s'exercent dans le domaine sentimental et sexuel ; elle court les soirées où elle se donne volontiers en spectacle.

Ses parents, qui jusque là avaient manifesté une certaine indifférence, s'émeuvent de cet état de chose et essayent bien tardivement et maladroitement de redresser la situation. Une sœur aînée n'a que peu d'influence sur Geneviève.

Dans le service, la jeune fille se montre très puérile, tant dans son comportement que dans ses paroles. Elle déclare que son rythme d'existence l'empêche de travailler car elle vit la nuit et dort le jour. Elle considère ses parents comme des serviteurs qui n'ont rien à dire. Elle décrit en minaudant ses ennuis passés, éclate de rire aux moments les plus inopportuns et est opposée à toute idée de traitement.

La malade est nerveuse et dort mal. L'examen neurologique montre toujours un léger déficit sensitivo-moteur droit avec petits troubles de la marche.

Devant un tel ensemble de troubles caractériels, préexistant certainement à une double tumeur cérébrale, mais aggravés fortement par elle, il ne fallait pas songer à une guérison, mais à une stabilisation de la malade afin d'obtenir une meilleure insertion sociale.

C'est dans ce but que la jeune fille reçut quotidiennement 300 mg de chlorprothixène répartis en trois prises. Après quelques jours de traitement un comprimé d'Eunoctal est ajouté afin de régulariser le sommeil.

Au début, très opposée à son traitement, présentant de grandes crises

de larmes à chaque nouveau comprimé, Geneviève finit par se calmer et présente un certain degré de somnolence passager. Puis son contact s'améliore et peu à peu elle s'intéresse aux activités du service. Son comportement reste toujours très puéril, mais son humeur se stabilise.

Un essai de diminution des doses entraîne une recrudescence du nervosisme et le traitement doit finalement être poursuivi pendant un mois.

Après ce laps de temps la malade quitte l'hôpital continuant à prendre 90 mg de chlorprothixène par jour. Nous l'avons revue plusieurs fois par la suite et avons pu constater que l'amélioration a duré tant que la malade a suivi son traitement.

Cas 19 : *R... Elie, 39 ans.*

Ce sergent-major en retraite a fait de nombreux séjours hospitaliers depuis qu'il fut dégagé de ses obligations militaires, en 1960.

Cette décision avait été prise à la suite de la découverte d'une fibrillation auriculaire avec extrasystolie polymorphe.

Au cours de plusieurs hospitalisations dans des services médicaux, il fut constaté chez le malade des troubles psychiques à type d'instabilité caractérielle, d'impulsivité, avec par moments des éléments dépressifs, assez graves en raison d'idées de suicide nettement formulées.

Ces troubles nécessitèrent plusieurs traitements en milieu psychiatrique (neuroleptiques, thymoleptiques et tranquillisants ont été successivement prescrits).

Lors des entretiens que nous eûmes avec le malade à ces occasions, R... s'était révélé totalement inadapté à la vie sociale (il ne travaillait plus depuis sa réforme) et était très culpabilisé sur le plan sexuel en raison de pratiques masturbatoires intenses.

Le 4 avril, R... vient spontanément demander son hospitalisation. Très agité, pleurant, menaçant de se suicider, il nous dit préférer être interné. Il tourne en rond, tape du pied par terre et n'écoute rien de ce qui lui est dit.

Cet état a été déclenché le matin même au conseil de réforme par l'annonce de la suppression d'une pension peu importante pour otite moyenne.

De plus le sujet cherchait sans succès depuis un certain temps, un travail qui lui eut permis d'améliorer sa situation financière. La vie com-

mune avec une mère démente, qui lui repproche sans cesse les insuffisances de leur vie matérielle, contribue pour une bonne part à l'aggravation de l'état caractériel de R...

Devant ces manifestations auxquelles nous étions déjà habitués, un traitement neuroleptique fut prescrit : 150 mg de chlorprothixène par jour, puis 250 mg pendant sept jours vinrent facilement à bout de ces troubles caractériels. L'agitation a été calmée dès le début du traitement, et le comportement du malade était redevenu normal après le cinquième jour.

Notons que la myocardite de R... ne fut en rien modifiée par ce neuroleptique.

Cas 20 : D... Cécile est âgée de 27 ans.

Cette jeune fille est hospitalisée en janvier 1962 pour une monoplégie douloureuse du membre supérieur droit, d'apparition récente. Toutefois, il faut remonter à son enfance pour connaître tous les éléments de son affection.

En 1943, à l'âge de 9 ans, Cécile fut gravement brûlée aux membres supérieur et inférieur droits ainsi qu'à la région frontale, au cours d'un accident d'aviation. Dans cette catastrophe due à la guerre, périrent ses parents et deux de ses trois frères et sœurs. Les soins qu'elle eut à subir durèrent environ six mois et comportèrent de nombreuses greffes de peau.

En 1951, apparaissent de gros troubles fonctionnels du membre supérieur droit avec douleurs de type causalgique et sensation de membre froid et impotent. Après l'échec du traitement par infiltrations stellaires, une résection sympathique fut pratiquée en 1952. Elle fut étendue jusqu'au troisième ganglion dorsal.

Le résultat très satisfaisant permit à la malade de poursuivre une scolarité normale.

En 1956, le même tableau apparut au membre inférieur droit. Après une série d'infiltrations, une sympathectomie lombaire de trois ganglions est pratiquée par voie abdominale. Le résultat fut très satisfaisant, permettant à la malade de marcher normalement, malgré une sensation persistante de lourdeur dans la jambe droite.

En décembre 1961, des douleurs très violentes réapparaissent au niveau du membre supérieur droit. Ces douleurs s'accompagnaient d'une impotence fonctionnelle totale de tout le membre atteint.

Au moment de son hospitalisation la malade est confinée au lit, et nous dit ne plus pouvoir dormir. L'examen somatique et neurologique du membre supérieur droit nous montrait, outre les cicatrices de brûlures, une main froide, des réflexes ostéo-tendineux normaux à tous les niveaux. La mobilisation tant active que passive est impossible. Des troubles de la sensibilité tactile signalés par la malade sont difficiles à mettre en évidence. Le reste de l'examen est normal.

Un entretien avec la jeune fille nous apprend qu'elle a été élevée par un oncle et une tante. Son troisième et dernier frère a été tué en Indochine. Elle exerce le métier d'éducatrice pour enfants arriérés et son travail lui plaît beaucoup. En tant que victime de la guerre, elle est l'objet de la sollicitude de nombreuses personnes.

Nous apprenons aussi que peu de temps avant l'apparition de ses troubles, Cécile a éprouvé un échec sentimental qui l'a bouleversée. Ces détails nous sont donnés parcimonieusement par une malade au contact difficile et au comportement théâtral.

Devant un tel tableau, seul est retenu le diagnostic de *non utilisation pithiatique du membre supérieur droit.*

Après l'échec de traitements antalgiques médicamenteux et de nombreux entretiens psychothérapiques, une cure de sommeil est décidée. Le sommeil est obtenu dès le premier jour par une association de 400 mg de chlorprothixène répartis en quatre prises buccales et de 20 cg d'Eunoctal pris en deux fois.

Ce traitement est poursuivi pendant neuf jours. Puis il est diminué progressivement, jusqu'à 200 mg de chlorprothixène, les barbituriques ne sont donnés que le soir.

Le résultat du traitement fut médiocre.

Seule la mobilité passive du membre est partiellement récupérée. Les douleurs toutefois sont moins intenses et la malade se plaint surtout d'un traitement qui la prive de visites. Dès lors elle fut maintenue à l'état de veille et totalement isolée. En quinze jours une amélioration considérable se manifeste et la malade quitte le service un mois et demi après son entrée.

Si une cure de sommeil fut facilement pratiquée chez cette malade, grâce à l'association Eunoctal-chlorprothixène, le bénéfice en fut assez pauvre.

Cas 21 : V... Dominique.

Ce malade âgé de 46 ans, ouvrier des arsenaux, présentait depuis un an environ un syndrome dépressif avec des éléments obsessionnels et phobiques.

Marié, sans enfant, on ne retrouve rien de particulier dans ses antécédents, sinon que pendant son enfance, habitant la Corse, il était obligé pour revenir de l'école de traverser une campagne désertique, et qu'il en éprouvait de véritables terreurs.

Par la suite, facilement anxieux, V... s'est toujours révélé très scrupuleux dans son travail, ne pouvant par exemple laisser un ouvrage inachevé, de crainte d'un insuccès.

Depuis un an environ, il présentait une grande fatigabilité, une baisse de la mémoire de fixation, en même temps que s'installait une peur du vent, une terreur de voir sa maison détruite par la tempête. Dès qu'il entend souffler le vent, il est obligé de vérifier que les maisons du voisinage sont toujours debout. Il fait hâter la construction d'une villa en la faisant modifier pour la rendre plus solide. Il ne peut plus dormir que des boules de cire dans les oreilles, le vent déclenchant chez lui des épisodes anxieux avec crises de larmes. Peu à peu le malade cesse de travailler et est obligé de fuir une demeure dont il est tout le temps obligé de vérifier le solidité.

Un traitement par imipramine et lévomépromazine n'ayant amené aucune amélioration, le malade fut traité au chlorprothixène (95 mg par jour) pendant un mois et demi, après une hospitalisation très brève.

On nota une amélioration dans le comportement. Les crises de larmes, les épisodes anxieux, disparurent. Les obsessions tout en persistant permettent au malade de dormir normalement. Quoique toujours préoccupé par le vent, le malade put reprendre son travail tout en poursuivant son traitement.

Cas 22 : P... Alain.

Cette jeune recrue a été incorporée à 20 ans par suppression de sursis après échec au baccalauréat (1re partie).

Fils unique d'un ingénieur aéronautique, Alain a toujours été très choyé et surprotégé par une mère névrosée. Celle-ci en effet, très traumatisée par la mort en bas âge d'une de ses jeunes sœurs, a toujours vécu dans la crainte de perdre son fils. Traitée à plusieurs reprises pour syndrome

dépressif, elle se suicida en 1961 dans des circonstances tragiques pour son fils : au moment de partir en vacances, le jeune homme qui sortait de sa maison des valises à la main, vit sa mère s'écraser du cinquième étage sur le trottoir, juste devant lui.

Trois mois plus tard, il partait à l'armée, quittant son père dont il était très dépendant.

Bien adapté à la vie de groupe à terre, il fut embarqué sur un croiseur ; mais souffrant de naupathie, il ne pouvait en outre supporter la sensation d'être enfermé ni l'impossibilité de descendre à terre. Après avoir été affecté à des postes de plus en plus légers, il dut finalement être hospitalisé pour syndrome asthéno-dépressif.

Les entretiens avec ce malade montrèrent une importante immaturité psycho-affective. Sur ce terrain prédisposé, la dépression apparaissait comme réactionnelle à la mort de la mère et à la séparation d'avec le milieu familial.

Un traitement à l'imipramine à doses croissantes améliora beaucoup le sujet qui, au bout de trois semaines fut envoyé en permission de convalescence.

Quinze jours plus tard, le malade était réhospitalisé, ses symptômes ayant reparu, aggravés par rapport à la première fois. Insomniaque, le sujet, quand il arrive à s'assoupir, rêve que ses proches, parents et amis, meurent devant lui de mort violente. Le matin il présente des crises anxieuses avec sensation d'oppression thoracique, peur d'un mort imminente, crises de larmes. Peu à peu il se désintéresse de tout.

Un traitement au chlorprothixène est entrepris, à raison de 90 mg répartis en trois prises buccales quotidiennes. Des barbituriques (20 cg les premiers jours) sont adjoints au début du traitement.

L'amélioration fut rapide et le malade put reprendre son service après 23 jours d'hospitalisation. Un traitement ambulatoire fut poursuivi.

La qualité de l'amélioration a été supérieure à celle obtenue lors de la première manifestation de cette névrose dépressive.

Cas 23 : S... Ferdinand, 42 ans.

Ce sous-brigadier de police a vu ses troubles apparaître en juillet 1961 : un matin, brusquement en se rendant à son travail, le malade a présenté une crise anxieuse paroxystique, avec gorge sèche, sensation de dérobement des jambes et crainte d'une mort imminente. Toute une série d'examens

ont été mis en route à la suite de cet épisode et n'ont révélé qu'une légère gastrite et une hypercholestérolèmie.

Le malade suit alors très scrupuleusement un régime dont l'effet principal est un amaigrissement de 14 kilos.

Parallèlement se développent des symptômes dépressifs multiples : de gai, le malade est devenu soucieux, préoccupé surtout de sa santé. Il ne peut plus se passer de médicaments et toute interruption d'un traitement entraîne des réactions anxieuses avec crainte de la mort. S... ne peut plus rester seul, se fait accompagner partout et finit par ne plus sortir de chez lui. Il reste prostré, ne mange plus et pleure. L'insomnie est totale. La libido est nulle.

C'est ainsi qu'il nous est adressé en janvier 1962, présentant un syndrome dépressif anxieux évoluant sur un fond névrotique. En effet l'entretien avec le sujet, sans révéler de situation conflictuelle déclenchante, nous montre un sujet très dépendant, scrupuleux à l'excès, puéril dans ses réactions et son affectivité.

Un traitement au chlorprothixène est entrepris, à raison de 300 mg le premier jour, dont 50 mg intramusculaires. Après quatre jours de cette posologie des barbituriques sont associés pour lutter contre l'insomnie persistante. Les crises anxieuses paroxystiques diminuent de fréquence et d'intensité, mais l'anxiété de fond persiste.

Après dix jours, le tableau s'étant très peu modifié et le malade continuant à se plaindre, de l'imipramine est ajoutée au traitement, à doses progressives. Très lentement le tableau se modifie. L'anxiété de fond disparaît, le malade devient plus confiant, le sommeil se normalise, l'appétit revient.

Au bout d'un mois le malade quitte le service.

Le chlorprothixène seul n'a donc pas amené de résultats suffisants, ou du moins agissait trop lentement. L'association avec l'imipramine nous a paru satisfaisante.

Cas 24 : *A... Jules*, 31 ans.

Cet ouvrier des arsenaux a été hospitalisé une première fois en juin 1961 pour un état dépressif traînant. Cet état évoluait depuis un an et avait résisté à un séjour en maison de repos. Une cure d'imipramine avait été abandonnée

en raison des manifestations secondaires imputables à ce médicament et ressentis par le malade comme des éléments aggravants.

Lors de cette première hospitalisation le malade était apparu comme un « petit névrosé ». Célibataire, très attaché à sa mère âgée avec laquelle il vit et dont il s'occupe entièrement, il mène une vie étriquée, sans joie, se désintéressant de tout, n'aimant pas son travail. Il a très peu de contacts avec ses deux frères aînés qui sont en bonne santé.

Sur ce fond thymique dépressif se greffent des épisodes au cours desquels les symptômes s'accentuent, avec insomnie, anorexie, idées noires, incapacité de toute activité psychique ou physique.

Ces épisodes sont en général déclenchés par des difficultés familiales, et plusieurs d'entre eux avaient déjà été traités ambulatoirement.

En juin 1961, c'est à une maladie, d'ailleurs peu grave que présentait sa mère, que A... rattache sa dépression. Celle-ci est traitée par Tofranil (10 comprimés par jour) et N. oblivon 300 (3 comprimés) et régresse en 18 jours. Après 15 jours de convalescence le malade reprend son travail.

En janvier 1962, le malade nous est réadressé pour une récidive assez sévère de cet état, survenue à la suite d'une intervention pour appendicite. Très déprimé, le sujet ne supporte plus la vie qu'il mène. Il fuit les contacts humains, n'admet plus les réflexions qui peuvent lui être faites. Fatigué, ne dormant plus, mangeant peu, il craint avoir une maladie grave et souhaite par moments la mort. Il aurait même tenté de se jeter sous une voiture.

Devant ce tableau de dépression névrotique, un traitement par association imipramine (6 comprimés) chlorprothixène (250 mg per os et 50 mg intramusculaires) est instauré. Des barbituriques sont ajoutés le soir. Au bout de seize jours, le tableau ne s'était pas modifié. Devant l'importance des symptômes dépressifs une série de six électrochocs est entreprise.

Après six semaines d'hospitalisation le sujet est suffisamment amélioré. pour quitter le service et se rendre dans une maison de repos où il séjourne actuellement.

DIAGNOSTIC	Doses maxi de chlorprothixène (pro die)	Durée du traitement au chlorprothixène	Résultats du traitement
Bouffée délirante avec éléments dissociatifs	450 Mg	63 jours	Très amélioré
Bouffée délirante avec éléments dissociatifs	800 Mg	22 jours	Peu amélioré
Délire interprètatif	450 Mg	30 jours	Echec
Schizophrénie poussée aiguë	400 Mg	25 jours	Très amélioré
Schizophrénie	1.000 Mg	47 jours	Très amélioré
Schizophrénie	250 Mg	40 jours	Amélioré
Etat maniaque	400 Mg	23 jours	Guérison de l'accès
Manie (menace de rechute)	200 Mg		Rechute évitée
Excitation hypomaniaque	500 Mg	31 jours	Guérison
Etat maniaque	600 Mg	4 mois	Amélioration insuffisante
Toxicomanie	450 Mg + 60 Cg eunoctal	21 jours	Cure de sommeil facile
Hallucination isolée	500 Mg	22 jours	Echec
Etat de subconfusion (éthylisme)	150 Mg	7 jours	Guérison
Predelirium tremens	350 Mg	4 jours	Guérison
Etat confuso-onirique	150 Mg	8 jours	Guérison
Cas 16 : commentaires au chapitre suivant.			
Troubles caractériels (débilité mentale légère)	150 Mg	13 jours	Amélioration
Troubles caractériels	300 Mg	30 jours	Amélioration
Troubles caractériels	300 Mg	10 jours	Amélioration
Névrose hystérique	400 Mg + 20 Cg eunoctal	13 jours	Cure de sommeil facile
Syndrome dépressif (éléments obsessionels et phobiques)	95 Mg	45 jours	Amélioration
Névrose dépressive	90 Mg	23 jours	Amélioration
Syndrome dépressif anxieux	300 Mg	10 jours	Pas d'amélioration, changement de traitement
Dépression névrotique	Association thérapeutique	45 jours	Amélioration

En dehors des cas dont nous venons de relater les observations, une dizaine de malades environ ont reçu au cours d'un autre traitement, une injection unique de chlorprothixène par voie intraveineuse. Ceci dans le but de calmer un état d'agitation psycho-motrice. La sédation des accès a toujours été facilement obtenue.

CHAPITRE V

RÉSULTATS

1°) **Résultats généraux.**

A l'avant-plan des effets du chlorprothixène, ce qui nous a le plus frappé est son puissant effet sédatif, supérieur à celui des neuroleptiques utilisés jusqu'à présent. Cette action sédative s'exerce tant vis-à-vis de l'anxiété que de l'agitation psychomotrice, quelle que soit l'affection psychiatrique en cause.

Dans la majorité des cas on obtient un apaisement prononcé du malade dès la première journée du traitement, souvent même après la première injection intraveineuse de 50 mg. Le sujet se calme immédiatement et se trouve dans un état semblable à celui qui peut être observé dans les cures de somnolence. Toutefois le malade reste très souvent éveillé, et s'il dort, il est facile de le tirer de son sommeil, particulièrement au moment des repas.

L'effet sédatif se développe en général pendant quelques jours, puis varie différemment selon les sujets. Chez certains, il est nécessaire d'augmenter les doses de médicament, alors que chez d'autres l'effet se poursuit sans régression. De toute façon la sédation est plus durable et plus importante que celle qui est observée lorsqu'on emploie d'autres neuroleptiques.

Après avoir exercé son effet sédatif, le chlorprothixène n'en a pas pour autant épuisé son action. On constate par la suite, comme avec les autres médicaments psychotropes, un changement de l'état affectif qui se manifeste par une diminution de l'hypersensibilité, ou au contraire une rupture de l'indifférence affective et d'un oppositionnisme éventuel. Ces modifications entraînent une normalisation du contact, rendant le malade plus sensible à la suggestion et aux influences psychothérapiques.

L'effet sédatif du chlorprothixène se distingue encore de celui des autres neuroleptiques en ce que les malades, après quelques jours de traitement, se sentent moins apathiques et moins somnolents. Ils sont beaucoup plus accessibles à une activité de groupe et à une thérapeutique par le travail.

Le chlorprothixène s'est révélé très actif dans la lutte contre les troubles du sommeil. Les malades qui arrivent dans un service psychiatrique sont en général des insomniaques. Les difficultés d'adaptation à l'arrivée en milieu hospitalier aggravent le plus souvent ces troubles, posant de difficiles problèmes thérapeutiques. La plupart des malades se voient prescrire des hypnotiques. Les barbituriques tiennent une place importante parmi ces prescriptions, mais leurs effets secondaires ne sont pas toujours souhaitables. Parmi les malades que nous avons soumis à un traitement par le chlorprothixène, les barbituriques ont été inutiles dans la majorité des cas. Lorsque nous avons dû y recourir, ils n'ont jamais été poursuivis pendant une période excédant dix jours.

2°) **Action du médicament selon la catégorie nosologique.**

En tenant compte du cadre nosologique des affections prises en considération dans notre travail, nous dirons que sur les six malades présentant une bouffée délirante, cinq étaient fortement suspects de schizophrénie : seul l'élément évolutif manquait dans deux de ces cinq cas pour nous permettre d'affirmer le diagnostic. Sur ces six malades, quatre furent très améliorés et purent quitter le service. Le manque de recul nous empêche de parler de guérison, mais il ne nous semble pas que sur ce point le chlorprothixène soit supérieur aux autres neuroleptiques : il ne s'agit pas d'une thérapeutique spécifique.

Des deux cas restant, l'un fut un échec total, le malade ne réagissant pas mieux d'ailleurs aux autres thérapeutiques. Le cas dernier, par contre, qui avait bénéficié d'une amélioration insuffisante par le chlorprothixène, a vu ses symptômes régresser grâce au Témentil.

L'étude de ces six malades ne nous a pas permis de reconnaître au S.1996 un pouvoir antihallucinatoire supérieur à celui de la chlorpromazine. Toutefois beaucoup plus rapidement le malade se détache de ses visions ou de ses voix. Tout en continuant à les percevoir il n'éprouve plus pour ces phénomènes qu'une indifférence grandissante, favorable à l'ébauche d'une critique. Le contact avec l'entourage redevient normal très rapidement. L'isolement des malades n'a pas besoin d'être prolongé.

Dans un cas d'hallucination isolée, pour lequel il nous a été impossible de porter un diagnostic, le chlorprothixène s'est révélé totalement inactif.

Parmi les quatre maniaques figurant dans notre statistique, trois furent

suffisamment améliorés pour pouvoir quitter le service. Nous ne parlons pas de guérison, hésitant à employer ce terme pour une affection dont nous connaissons l'évolution cyclique. Le quatrième de nos malades vit son état s'améliorer sans toutefois que l'on puisse interrompre le traitement, ni que les reprises de son excitation maniaque ne soient mieux influencées par les autres neuroleptiques.

Les résultats furent très encourageants dans le traitement de trois états de prédélire alcoolique. La sédation est apparue plus rapidement qu'avec tout autre médicament utilisé antérieurement.

Le quatrième éthylique chronique que nous avons traité de la même façon nous a posé d'intéressants problèmes diagnostiques. Chez ce malade est apparue une bouffée confusionnelle, qui malgré le traitement s'est rapidement aggravée. Après avoir évoqué le diagnostic de delirium tremens, nous avons dû l'abandonner devant l'apparition d'un coma avec grande hypertonie et signes méningés. Si nous n'avons pu, malgré l'absence de manifestations occulaires, écarter la possibilité d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, nous n'en pensons pas moins, comme Pacaud (cité par P. Perrouty) qu'il s'agit d'un état intermédiaire entre celle-ci et le délirium.

La mort de ce malade nous a empêché de suivre très longtemps l'évolution, qui aurait pu nous apporter des arguments supplémentaires.

Ce cas nous fait discuter aussi le problème de savoir si les signes observés sont dus à l'intoxication éthylique ou à la thérapeutique, en particulier au S.1996. Il ne nous semble pas que soit là une éventualité à retenir. Le malade n'a pas reçu des doses importantes de neuroleptique, et celles-ci sont restées inférieures à ce qu'ont reçu la plupart de nos malades, compte tenu de la fragilité d'un organisme soumis à une intoxication chronique et ancienne.

Abstraction faite de la classification des psychoses et de leur subdivision en sous-groupes, nous avons pu constater la variabilité des réactions des malades vis-à-vis de la médication anti-psychotique. Ce fait d'observation courante, concerne tous les neuroleptiques actuellement connus. Combien de fois ne doit-on pas constater qu'un traitement agit bien dans un cas déterminé, alors qu'il décevra dans un cas qui nous paraît semblable. De là, il ne nous est pas possible de tirer une ligne de conduite basée sur l'efficacité d'une méthode thérapeutique qui permettrait de préjuger du succès par rapport à une autre. Le praticien ne pourra qu'instaurer une thérapeutique basée sur une inclination personnelle, quitte à la modifier si les résultats se montrent insuffisants.

La potentialisation des barbituriques, dont nous avions parlé au sujet de l'expérimentation sur l'animal, a été confirmée et mise à profit dans la conduite de deux cures de sommeil. Les malades ont été particulièrement faciles à surveiller, et la possibilité de les réveiller quand cela était nécessaire a été un élément favorable à la poursuite de la cure. Aucun phénomène critique n'a été observé lors de la cessation du traitement.

Dans le groupe de nos cinq névroses, le chlorprothixène a été un élément important, facilitant le contact malade-médecin. Calmant l'angoisse, le traitement a entraîné la suppression des phénomènes de panique. Sans entraîner la disparition d'éléments obsessionnels ou phobiques, il a permis aux malades de s'en libérer progressivement, leur permettant le retour à une vie normale. Cet effet nous semble superposable à celui observé dans le traitement des névroses obsessionnelles par l'imipramine.

L'effet thymoleptique de l'imipramine n'a pas été retrouvé avec le chlorprothixène. L'association de ces deux médicaments est certainement intéressante, le S.1996 luttant contre l'angoisse fréquemment observée dans un traitement au Tofranil.

Le petit nombre de malades névrosés traités par le chlorprothixène, la faiblesse des doses que, peu encouragés par les publications des auteurs, nous avions prescrites, ne nous permettent pas de tirer des conclusions valables dans ce domaine. Notre expérimentation se poursuit actuellement dans ce sens.

3°) **Effets secondaires.**

A ce point de vue, connaissant les incidents observés avec tous les autres neuroleptiques majeurs, le chlorprothixène a mérité toute notre attention.

Sa tolérance s'est montrée très bonne, principalement à l'égard de la solution injectable. La plupart de nos malades, y compris ceux qui sont actuellement en traitement et qui ne figurent pas dans les observations que nous avons relatées, ont reçu à un moment donné des injections intramusculaires de un millilitre chacune (50 mg). Un seul d'entre eux s'est plaint de douleurs au point d'injection ; il s'agit du cas 10 dont l'état a nécessité plusieurs injections quotidiennes. Ces douleurs ne s'accompagnaient d'aucun autre phénomène local et ont rapidement régressé après la cessation des injections.

En ce qui concerne les comprimés, quelqu'en soit le dosage, nous n'avons jamais observé de manifestations d'intolérance digestive.

Dans l'utilisation de la voie intraveineuse une tachycardie désagréablement perçue par le malade nous a amené à diluer la solution dans dix fois son volume d'eau bidistillée. En injectant très lentement le mélange, les perceptions désagréables ne se produisaient pas, la tachycardie était moins prononcée, les pulsations dépassant rarement 100 à la minute. Ces manifestations étaient variables d'un sujet à l'autre, et ne nous ont pas parues devoir être interprétées comme symptômes avant-coureur de troubles cardiaques. Nous n'avons pas jugé nécessaire de faire des contrôles électrocardiographiques.

Il est incontestable que le chlorprothixène soit hypotenseur. Chez les malades recevant le médicament par voie buccale, la tension artérielle a été mesurée avant la prise du médicament, puis une demi-heure et une heure après. La surveillance a été plus stricte encore pour les malades traités par piqûres intramusculaires. Seuls les sujets recevant le produit par voie intraveineuse furent maintenus au lit, et leur tension mesurée toutes les cinq minutes pendant une demi-heure. Jamais nous n'avons enregistré de baisse de la tension supérieure à 2 cm de mercure, et ce chiffre était en fait rarement atteint. Les modifications concernaient les tensions maximum et minimum. Nous n'avons pas observé de collapsus, ni même de tendances lipothymiques.

Les analyses d'urine n'ont rien montré qui soit en faveur d'une atteinte rénale ; de même en ce qui concerne les dosages effectués dans le sang. Dans aucun cas le taux des hématies n'a varié. L'établissement systématique des formules sanguines de nos malades n'a montré qu'un seul cas d'éosinophilie. Celle-ci fut transitoire et n'a pas été imputée au traitement tout étant rentré dans l'ordre malgré la poursuite de celui-ci.

Le chlorprothixène s'est montré tout aussi atoxique vis-à-vis du foie. L'exploration des fonctions hépatiques n'a mis en évidence aucune altération. Lorsque les tests étaient perturbés avant le début du traitement, les perturbations n'ont pas été exagérées au cours de celui-ci.

Nous n'avons pas observé l'apparition de signes extra-pyramidaux chez nos malades. Seul le cas 10 a présenté après quelques jours de traitement aux doses quotidiennes de cinq fois 200 mg un léger tremblement des doigts dont il ne se plaignait d'ailleurs pas. Ce tremblement, prédominant au repos ne s'accompagnait d'aucune contracture de type parkinsonienne.

Le cas 7 qui présentait un tremblement de la main droite de longue date, sans que l'on n'ait pu trouver une origine à ces mouvements, a continué à trembler de la même façon au cours du traitement. Chez un de nos maniaques (cas 10) on avait dû, au cours d'une hospitalisation antérieure, interrompre un traitement neuroleptique en raison de l'importance du syndrome akinéto-hypertonique apparu. Ce syndrome n'a pas été observé avec le chlorprothixène.

Ces observations posent le problème, déjà souvent discuté, des rapports entre l'efficacité d'un neuroleptique et l'intensité du syndrome secondaire qu'il engendre.

Enfin, beaucoup de nos malades ont ressenti au cours du traitement une sensation durable et désagréable de sécheresse de la bouche, ne nécessitant jamais l'interruption du traitement. Céphalées, vertiges ou phénomènes dysesthésiques n'ont jamais été rapportés par nos malades.

4°) **Etude E.E.G.**

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun renseignement précis concernant l'action du chlorprothixène sur l'électroencéphalogramme de l'homme.

R. Plas et R. Naquet ont fait une étude neurophysiologique sur le chat concernant le R.O.4-0403, et sont arrivés aux résultats suivants :

« L'injection de R.O.4-0403 provoque des effets électroencéphalogra-
« phiques analogues à ceux rencontrés avec la chlorpromazine, c'est-à-dire
« une synchronisation des tracés de repos, un raccourcissement de l'activa-
« tion corticale obtenue par stimulation de la formation réticulée, une dis-
« crète augmentation du seuil pour obtenir une réponse par recrutement,
« des modifications des potentiels évoqués dans le sens de l'irradiation et
« d'une augmentation de leur amplitude, comme ont récemment insisté
« Gastaut et Naquet ». (Mécanisme d'action des neuroleptiques, Congrès International de Physiologie, 1959, BUENOS-AIRES).

« Ces effets sont déjà sensibles pour des doses de 1 mg/kg et très nets
« pour des doses de 5 mg/kg. Le R.O. 4-0403 modifie peu le seuil pour obte-
« nir une crise généralisée par injection de cardiazol. »

Notre étude a porté sur neuf des dix cas de psychose qui figurent au

début de nos observations cliniques. Les résultats du traitement sur l'E.E.G. n'ont pas apporté d'éléments spécifiques au chlorprothixène.

Dans trois cas les tracés enregistrés en cours de traitement ont été entièrement superposables à ceux qui avaient été constatés avant l'administration du médicament.

Dans un cas (n° 9) les modifications ont été très marquées avec ralentissement du rythme de fond qui passe de 10 à 8 cycles/seconde, augmentation de l'amplitude des ondes alpha qui passe de 30 microvolts à 50 microvolts. La réaction à l'ouverture des yeux, minime sur le premier tracé, est absente sur les suivants. L'entraînement des rythmes par la stimulation intermittente, localisée à la région occipitale sur le premier tracé, diffuse à tout le scalp au cours du traitement. Enfin on note une tendance à la synchronisation.

Dans quatre cas les modifications ont été moins marquées, et se sont toutes faites dans le sens d'une synchronisation des tracés, avec ralentissement du rythme de fond et augmentation de l'amplitude.

Dans un cas enfin, la réaction a été paradoxale, le rythme de fond passant de 9,5 cycles par seconde à 14, avec diminution de l'amplitude et désynchronisation. Il s'agit du malade n° 10 chez lequel l'amélioration clinique par le chlorprothixène a été insuffisante.

Nous n'avons jamais observé l'apparition d'éléments irritatifs ou à type de pointe-onde, ce qui confirme les données de l'expérimentation et de la clinique.

Dans l'ensemble les surcharges myographiques qui parasitaient les premiers tracés ont disparu.

Ces considérations parallèles à celles qui ont été faites au cours de l'action des phénothiazines, confirment la valeur neuroleptique du chlorprothixène.

CONCLUSIONS

La recherche de substances psychotropes nouvelles, responsables du nombre sans cesse croissant de médicaments mis à la disposition du praticien, nous a amené à étudier les effets d'un neuroleptique dérivé du thiaxanthène, le chlorprothixène.

Très intéressés par les résultats de l'expérimentation sur l'animal, qui accordait à ce produit des propriétés pharmacologiques supérieures à celles de la chlorpromazine, et encouragés par les résultats obtenus en clinique par de nombreux autres auteurs, nous avons soumis vingt-quatre malades à ce traitement. Les résultats que nous avons obtenus sont superposables à ceux que nous avons relevés dans la littérature et qui concernent un nombre de cas très supérieur au nôtre.

Le chlorprothixène est assurément un précieux agent médicamenteux qui se distingue par de bonnes propriétés sédatives. Très utile en thérapeutique d'urgence, il calme rapidement l'agitation, entraînant parfois même le sommeil dont il combat efficacement les déréglements.

Utilisé avec succès dans le traitement de plusieurs cas de manie, ayant entraîné une amélioration considérable chez des schizophrènes, le chlorprothixène nous a permis de traiter avec des résultats intéressants plusieurs malades présentant des troubles caractériels et qui ont pu, grâce à la thérapeutique, être rendus à la vie familiale. Des éthyliques en état de prédélire ont vu régresser leurs troubles et un toxicomane a pu être débarrassé de ses habitudes sans voir apparaître de symptômes de sevrage.

Ainsi le chlorprothixène apparaît comme un excellent neuroleptique à large spectre d'action. On se méfie toujours un peu d'un produit qui agit favorablement dans de nombreux cas différents. Rappelons que c'est le cas de la plupart des neuroleptiques employés. Il est possible aussi que cette similitude d'action dans des affections variées traduise une certaine faiblesse de notre système de diagnostic, et que celui-ci doive être remanié en fonction des résultats apportés par une utilisation intensive des diverses substances psychotropes.

L'action anti-dépressive de l'imipramine est selon nous supérieure à celle du chlorprothixène. Sur « l'effet curatif à distance » de ce dernier médicament, il ne nous est pas possible de nous prononcer ; d'après ce que nous avons lu il ne sortirait pas du cadre habituel.

Ce qui fait donner la préférence au chlorprothixène sur d'autres substances semblables est sa très bonne tolérance, sa non toxicité et l'absence presque totale de phénomènes secondaires, en particulier du syndrome extra-pyramidal que nous n'avons jamais observé. La grande maniabilité de ce médicament est un argument de plus en faveur de son utilisation.

L'avenir nous dira si notre optimisme actuel est justifié.

Vu,
Strasbourg, le 28 mai 1962
Le Président de Thèse,
T. KAMMERER.

Vu,
Strasbourg, le 28 mai 1962
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
R. FONTAINE.

Vu et permis d'imprimer,
Strasbourg, le 28 mai 1962
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
J. F. ANGELOZ.

BIBLIOGRAPHIE

Alsen M. et Torsten S. son Frey (1959). — Uber die Behandlung von Alkoholpsychosen mit Truxal.
Svenska Läkartidn, 56, 3344.*

Arnold O. H. (1959). — Klinische Erfahrungen mit dem Neuroleptikum Truxal.
Wien. Medizinische Wochenschrift, 11 192.*

Boissier J. R. (15-XI-1961)
Rapport concernant l'expertise toxicologique-pharmacologique du S. 1996 (57 pages).

Boitelle G., Boitelle-Lentulo Cl. (octobre 1959). — A propos d'un nouveau neuroleptique, le Ro4-0403.
Annales médico-psychologiques, 117, T 2, n° 3, 515-518.

Boitelle G., Boitelle-Lentulo Cl., Horassius M., Peron P. (1960). — Emploi du 2-chloro-9 (3 diméthylamino propilidène) — thioxanthène en psychiatrie.
Communication au *Congrès de psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Lille, 27-6 au 2-7-1960.

Delay J., Deniker R., Ropert R., Barande et Eurieult M. (1958). — Syndromes neurologiques engendrés par un nouveau neuroleptique majeur (le 7843 R.P.).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LVI[e] Session, Strasbourg, 25 juil. 1958.

Delay J., Deniker R., Ropert R., Barande et Eurieult M. (1958). — Effets psychiques de la nouvelle phénothiazine sulfamidée (7843 R.P.).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LVI[e] Session, Strasbourg, juil. 1958.

Demay-Laulan, Fournial P., Demay J., Abraham A., Goasguen J., Roudiere J. J., Schocron G. (Février 1960). — Note concernant l'emploi d'un nouveau neuroplégique, le Ro4-0403, dans les troubles caractériels des épileptiques.
Annales Médico-Psychologiques, 118, T. 1 n° 2, 333-336.

Ey H. (1955). — Méthodes et techniques thérapeutiques en Psychiatrie,
Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie, tome 3, 37 800 A 10, page 1.

Feldmannp E. (1959). — Clinical Evolution of Chlorprothixène.
American Journal of Psychiatry (sous presse).

Geissmann P. (1961). — Apport de l'imipramine au traitement de la névrose obsessionnelle, à propos de 19 cas, Thèse, Strasbourg.

Geller W. (1959). — Klinische Erfahrungen mit n 714 aus der Rheinischen Landesheilanstalt Bonn.
Kölner Symposium.

HALBERKANN J. (1960). — Die Erfahrungen mit dem neuartigen Psychopharmakon Truxal. *Fortsch. Med.*, 78, 55.

ISRAEL L. (1959). — Les neuroleptiques en Psychiatrie. *Strasbourg Médical*, Février 1959, n° 2, 70-93.

KAMMERER Th., MENGUS M. et EBTINGER R. (1954). — Traitement du delirium tremens par la chlorpromazine. LII° Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française, Liège, 19-21 juillet 1954. In *Ann. Méd. Psychol.*, 1954, T. 2, 439.

KAMMERER Th. et EBTINGER R. (1954). — Premiers résultats de traitement du delirium tremens par la chlorpromazine. *Strasbourg Medical*, juin 1954, 5, n° 6, 287-291.

MOLLER NIELSEN I., PETERSEN P. V., RAVN J. (1959). — Truxal ein neues dänsches Psychopharmacon. *Ugesk Laeger*, 121, 1433*.

MOLLER NIELSEN I., NEUHOLD K. (1959). — The comparative pharmacology and toxicology of the trans-isomer of 2 chloro-9-(3 dimethylaminopropylidène)-thiaxanthène (chlorprothixène) and chlorpromazine. *Acta pharmacol. Toxicol.* 15, 395.

PERROUTY P. — Encéphalopathie éthylique après delirium tremens. *La Presse Médicale*, 17 janvier 1959, n° 3, page 107.

PLAS R., NAQUET R. (1959). — Etude neurophysiologique du psychosédatif Ro4-0403. *Comptes-rendus des séances de la Société de biologie*, Séance du 10 juillet 1959, T. CLIII, n° 8-9, 1411.

RAVN J. (1960). — Truxal, ein neuartiges Psychopharmacon. *Wien Klin. Wschr.* 11, 192*.

POROT A. (1953). — Les toxicomanies. *Presses Universitaires de France*. Edt. pages 24 à 50.

VALLEJO-NAGERA J. A., FORCADA-CALVO A. (1960). — Influence sur la psychomotricité d'un nouveau dérivé du thioxanthène, le Ro4-0403 (Taractan). *Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Lille, 27-6 au 2-7-60.

On trouvera en outre une bibliographie complète concernant le largactil et les neuroleptiques en général dans les ouvrages suivants :

DENIKER P. (1957). — Hibernothérapie et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Rapport au II[e] Congrès International de Psychiatrie, Zürich 17 septembre 1957. Imprimé dans : *Encéphale* 1957, n° 3.

Colloque International sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Paris 20-22 octobre 1955. *Encéphale* n° spécial 1956, Doin et Cie.

REVOL L., avec la collaboration de : ACHAINTRE A., BALVET P., BEAUJARD M., BERTHIER C., BROUSSOLE P., LAMBERT P., PERRIN J., REQUET A., Préface de Henri EY. — La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique. 1956, Masson et Cie Editeurs.

Les ouvrages marqués d'un astérique ont été consultés dans une traduction française.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 17

Chapitre premier

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU S.1996 :

1°) Toxicologie 19

2°) Pharmacologie 20

3°) Interprétation des résultats 23

Chapitre II

AUTRES TRAVAUX SUR L'EMPLOI EN CLINIQUE DU CHLORPROTHIXENE 25

Chapitre III

ÉTUDE DE L'ACTION DU CHLORPROTHIXENE SUR CERTAINS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES :

1°) Cas cliniques étudiés 31

2°) Méthode de travail 32

3°) Mode d'administration et posologie 33

Chapitre IV

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS CLINIQUES 35
(tableau récapitulatif) 66

Chapitre V

RÉSULTATS :
1°) Résultats généraux 67
2°) Action du médicament selon la catégorie nosologique 68
3°) Effets secondaires 70
4°) Etude E.E.G. 72

CONCLUSIONS 75

BIBLIOGRAPHIE 77